

O PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO NA ICTERÍCIA OBSTRUTIVA

THE HEALING PROCESS IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Maria de Lourdes Pessole Biondo-Simões

Profa. Responsável pela Disciplina de Metodologia Científica e Experimentação em Clínica e Cirurgia da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná.

CORRESPONDÊNCIA: Rua Ari José Valle, 1987 - Santa Felicidade - Curitiba - Paraná - CEP: 82030-000 - Telefones: (041) 273-5117, (041) 223-4637, (041) 991-5566 - E-mail Biondo@avalon.sul.com.br

BIONDO-SIMÕES M de LP. O processo de cicatrização na icterícia obstrutiva. **Medicina, Ribeirão Preto**, 30: 192-197, abr./jun. 1997.

RESUMO: Revisa-se a literatura, analisando-se os trabalhos clínicos e experimentais, buscando-se conhecer os efeitos da obstrução extra-hepática sobre o processo de cicatrização.

UNITERMOS: Colestasia. Cicatrização.

1. INTRODUÇÃO

Várias anormalidades, incluindo desnutrição, hipóxia, deficiência de ácido ascórbico, uremia, diabetes, corticoterapia, obesidade, icterícia e doenças malignas, têm sido citadas como causas adversas ao processo de cicatrização^{1/5}.

As cirurgias por obstrução do trato biliar, causadas por doença maligna, são acompanhadas de alto risco de morbidade e de mortalidade. Fatores relacionados com o estado de icterícia, como: a função hepática, a má função renal e a desnutrição, podem contribuir para debilitar a cicatrização e aumentar os riscos de complicações^{6/8}.

REITAMO & MOLLER (1972)⁶ relataram que os pacientes portadores de doença maligna, anemia e hipoproteinemia apresentavam duas vezes mais deiscências do que seus controles.

KEILL et al. (1973)⁴ estudaram cinquenta e oito deiscências de parede abdominal e verificaram relação significativa entre esta ocorrência e hipoproteinemia ($p<0,05$) e anemia ($p<0,02$). A presença de icterícia, quando não acompanhada de hipoproteinemia e anemia, não aumentava o número de deiscências ($p>0,1$).

ELLIS & HEDDLE (1977)⁷ encontraram alta incidência de deiscências de parede e hérnias incisionais em pacientes icterícos. Descreveram-nas ocorrendo em sete de vinte e uma laparotomias, em pacientes icterícos (33,3%) e em dezesseis de trezentos e cinco, em pacientes anictéricos (5,2%) ($p<0,0002$).

IRVIN et al (1978)³ estudaram trezentos e vinte e nove pacientes, comparando os portadores de icterícia com os não-portadores, e observaram que as deiscências e as hérnias eram mais freqüentes nos pacientes icterícos ($p<0,001$) sendo a infecção também mais comum nestes doentes ($p<0,001$). Não encontraram correlação significativa entre estas complicações e a idade dos pacientes, tipo de incisão laparotômica ou métodos de fechamento. Descreveram maiores incidências entre os que apresentavam níveis elevados de bilirrubinas e fosfatase alcalina. É interessante observar que, entre os icterícos, as complicações de cicatrização ocorreram somente naqueles portadores de doenças malignas, o que levou estes autores a afirmarem que as complicações tinham relação com a natureza da patologia.

PITT et al. (1981)⁸ apresentaram a evolução de cento e cinquenta e cinco cirurgias sobre a árvore biliar.

Encontraram 23,3% de mortalidade entre os doentes portadores de bilirrubinas acima de 10 mg/100ml ($p < 0,005$) e 20% entre os portadores de doenças malignas ($p < 0,001$) e com hipoproteinemia ($p < 0,001$).

ARMSTRONG et al. (1984)⁹ observaram a evolução de um mil cento e trinta e três doentes dos quais trezentos e setenta e três estavam ictericos e verificaram que a mortalidade era mais comum entre estes ($p < 0,001$) assim como as deiscências ($p < 0,0005$) e as hérnias ($p < 0,0005$). Descreveram que, nestes pacientes, encontraram hematócritos abaixo de 30% ($p < 0,00001$) e hipoalbuminemia ($p < 0,05$). Estes autores argumentaram que a obstrução biliar levaria à desordem da função hepática, à hipoproteinemia e à anemia e questionam qual seria o verdadeiro responsável pela deficiência de cicatrização.

DIXON et al. (1983)² acompanharam trezentos e setenta e três pacientes com icterícia obstrutiva submetidos à cirurgia na Clinical Surgery, Royal Infirmary, Edinburgh e encontraram três fatores independentes associados com aumento da morbidade e da mortalidade pós-operatória destes pacientes: 1- hematócrito inicial menor do que 30%, 2- bilirrubina plasmática maior do 200 $\mu\text{mol/l}$ (valor de referência normal = 2-18 $\mu\text{mol/l}$) e 3- lesão obstrutiva maligna. Descreveram mortalidade entre os ictericos portadores de doença maligna mais freqüente do que entre os portadores de doença benigna ($p < 0,0005$).

LAMONT & ELLIS (1988)¹⁰ acompanharam um mil e vinte e dois indivíduos submetidos à laparotomia e referiram uma maior freqüência de hérnias incisionais entre os que apresentavam icterícia ($p < 0,01$).

GRANDE et al. (1990)¹¹ estudaram a cicatrização em noventa e cinco pacientes ictericos e em cento e vinte e três anictéricos, usando a atividade da prolyl-hidroxilase como índice da síntese de colágeno. Observaram diferença significativamente menor no pré-operatório, nos pacientes ictericos ($p < 0,001$). No grupo dos pacientes ictericos era menor nos que se apresentavam com doença maligna. Relataram 6,3% de deiscências de parede entre os portadores de icterícia e 1,6% entre os não portadores.

Como pudemos observar, a mortalidade e a morbidade são mais freqüentes entre os pacientes ictericos portadores de doenças malignas. Contudo, é difícil, por que não dizer impossível, separar doença maligna de hipoproteinemia e anemia, situações apontadas como causa de deficiência cicatricial. É comum ter-se o quadro de icterícia, doença maligna, hipoproteinemia, anemia, disfunção hepática, algumas vezes, acompanhado de insuficiência renal e todas as altera-

ções decorrentes desta complicação. Como quantificar a responsabilidade de cada umas destas alterações? Só existe um caminho: utilizar os modelos experimentais. Com estes é possível individualizar fatores e reconhecer a real interferência de cada um.

LEE (1972)⁵, trabalhando com ratos, fez secção do ducto biliar, comum entre ligaduras. Relatou ter obtido obstrução permanente com icterícia de pele e colúria. Não ocorreu alteração na albumina sérica após 5 semanas e não existiu alteração do tempo de protrombina, se bem que administrou aos animais vitamina K, durante todo o tempo do experimento. Descreveu que a migração das células reticuloendoteliais e fibroblastos estava diminuída nestes animais e que havia deficiência de colágeno e, portanto, atraso da cicatrização. Sugeriu que isto pudesse ocorrer por deficiência da migração celular ou por incapacidade de utilização das células, durante a fase inflamatória do processo de cicatrização.

KARAKANTZAS (1975) citado por BAYER & ELLIS (1976)¹² ligando o ducto biliar comum de ratos, demonstrou, histologicamente, atraso na reparação de defeitos do peritônio parietal.

BAYER & ELLIS (1976)¹² estudaram, em ratos, os efeitos da obstrução biliar sobre a cicatrização da parede abdominal e gástrica. Realizaram a secção do ducto biliar comum entre ligaduras e, no mesmo ato operatório, gastrotomia e gastrorrafia. Relataram que todos os animais se tornaram ictericos em quarenta e oito horas. Alguns animais foram separados para estudo bioquímico do sangue. Nestes, observaram que a hemoglobina, o hematócrito, o tempo de protrombina, os eletrólitos, as proteínas totais e a uréia não foram significativamente diferentes nos animais ictericos e nos não-ictericos. Os níveis de bilirrubina eram: no quarto dia = 9,07 mg/dl, no sexto dia = 11,06, no oitavo dia = 9,71 mg/dl, no décimo-quarto dia = 11,63 mg/dl, no vigésimo-quarto dia = 11,76 mg/dl, e no trigésimo-sexto dia = 12,23 mg/dl. Quando avaliaram a cicatrização da parede abdominal dos animais do grupo-controle, verificaram: no quarto dia de pós-operatório, proliferação fibroblástica, início de deposição de colágeno e neovascularização e, no oitavo dia, colágeno denso com sinais de ordenação. Neste tempo, as paredes abdominais dos ratos ictericos apresentavam considerável infiltrado inflamatório com fibroblastos jovens, mínima formação de colágeno e escassa neovascularização. A capacidade de suportar pressão era significativamente menor nas paredes abdominais destes animais. Quando avaliaram a reparação gástrica, no oitavo dia, relataram regeneração completa no grupo-controle e

presença de tecido de granulação com estroma frouxo e poucos fibroblastos, demonstrando atraso histológico da reparação, embora a capacidade de suportar pressão tenha sido semelhante nos dois grupos. Concluem que, nos animais ictericos, existe atraso da cicatrização, e que isto se deve ao atraso da angiogênese e da migração fibroblástica, levando a atraso da fibroplasia.

THAN et al. (1974)¹³ demonstraram em estudos feitos com radioisótopos, primeiro, em pele de pacientes ictericos e, depois, a nível experimental, em ratos ictericos, que a atividade da prolil-hidroxilase estava diminuída. Desde que a hidroxilação da prolina seja necessária para manter a estabilidade física e tensil da molécula do colágeno, esta observação pode ser importante, porque a síntese e a estabilidade do colágeno são essenciais para a cicatrização. Contudo, a nível experimental, não observaram diferença na tensão de ruptura da pele dos animais ictericos e dos anictéricos.

GREANEY et al. (1979)¹⁴ fizeram secção do ducto biliar, comum entre ligaduras, em três grupos de ratos, e estudaram as conseqüências bioquímicas e as interferências sobre o processo de cicatrização da parede abdominal. Encontraram os seguintes níveis de bilirrubina: ao final da primeira semana, 120 $\mu\text{mol/l}$, da segunda e terceira semanas, 170 $\mu\text{mol/l}$, da quarta e da quinta, 170 $\mu\text{mol/l}$. Este aumento de bilirrubina foi significativo para $p < 0,001$. Relataram diminuição da albumina sérica, após duas semanas ($p < 0,01$) e alteração, que descreveram como dramática, do tempo de protrombina. Descreveram maior concentração de colágeno no grupo-controle ($p < 0,01$). Contudo não houve diferença na capacidade de suportar pressão.

ARNAUD et al (1981)¹⁵ estudaram os efeitos da icterícia sobre a gastrorrafia, em ratos. Descreveram que a capacidade de suportar pressão era semelhante, no quinto dia, no grupo-controle e no experimento. Porém, nos ictericos, era menor no sétimo e no décimo-quinto dia ($p < 0,05$). No estudo histológico observaram, no grupo icterico, atraso do aparecimento dos fibroblastos no quinto e no sétimo dia ($p < 0,01$).

DELAMARRE et al. (1990)¹⁶ fizeram secção do ducto biliar entre ligaduras e, após cinco dias, colotomia e anastomose término-terminal no cólon ascendente de ratos. Avaliaram estes animais no décimo-quinto dia e relataram que os níveis de bilirrubina estavam em $122 \pm 8 \mu\text{mol/l}$. Não encontraram alteração da quantidade de albumina sérica. A pressão de ruptura, nos cólons-controles, foi de $237 \pm 22 \text{ mmHg}$ e, nos ictericos, de $134 \pm 9 \text{ mmHg}$ ($p < 0,001$).

MÓDULO EXPERIMENTAL PRÓPRIO

Em estudo que vem sendo desenvolvido em nossa disciplina, pudemos verificar que os modelos de obtenção de icterícia, no rato, por ligadura simples do ducto biliar comum não levam à icterícia definitiva. A restauração da secreção biliar ao intestino ocorre dentro de doze a vinte e oito dias, com média de dezessete dias. A secção entre ligaduras do ducto biliar, embora proporcione um maior tempo de icterícia, também não leva à icterícia definitiva, em todos os animais. Optamos, então, pelo método descrito por CASTRO e SILVA JR & MAZZETTO (1991)¹⁷, que compreende uma secção entre ligaduras com envolvimento do segmento proximal por 1 cm e nova ligadura. Observamos que todos os animais apresentavam-se ictericos, após vinte e quatro horas, o que era demonstrado pela cor amarela das orelhas, rabo, patas e focinho. Os olhos ganharam cor alaranjada e a urina exibia colúria franca. Os níveis de bilirrubina total aumentaram rapidamente, chegando a níveis de 10,33 mg/dl, no quinto dia, e mantendo-se estáveis daí para a frente. Esta hiperbilirrubinemia, embora tivesse um componente de bilirrubina indireta, era especialmente de bilirrubina direta, com níveis que variaram entre 7,74 e 10,58 mg/dl, com média de 9,06 mg/dl. O tempo de protrombina mostrou-se alterado em todas as fases de acompanhamento, porém o momento mais crítico esteve entre o quarto e o quinto dia, chegando a 49% do normal. A albumina sérica não mostrou alterações significantes, talvez pela longa vida média desta proteína. O fígado destes animais tornou-se francamente colestático, chegando a aumentar o peso da víscera em 112 %, após dezessete dias. À histologia encontrava-se: dilatação ductal, neoformação ductal, edema, infiltrado inflamatório e fibrose.

O estudo de cicatrização destes animais mostrava, a nível de parede abdominal, menor concentração de colágeno, em relação aos controles e ao atraso de sua ordenação. Quando se estudou a cicatrização de anastomoses do cólon esquerdo, pôde-se verificar que, no terceiro dia, a capacidade de suportar pressão destas anastomoses ficava entre 70 e 130 mm Hg, nos controles (média = 98 mm Hg) e entre 60 e 80 mm Hg, no experimento (média = 68 mm Hg) ($p = 0,008$), o que demonstra um atraso neste tempo. Contudo, já no sétimo dia, a capacidade de suportar pressão era semelhante, o mesmo acontecendo no décimo-quarto dia. O estudo histológico mostrava, nos cortes das anastomoses do grupo-experimento, infiltrado inflamatório importante, no terceiro dia, e escasso colágeno. No sétimo

dia, nos controles, o colágeno já era ordenado, enquanto que, no experimento, ainda se observava infiltrado inflamatório e colágeno desorganizado (Figuras 1 e 2).

Segundo os vários estudos aqui mostrados, temos: infiltração de fibroblastos e macrófagos, nos estágios iniciais da cicatrização, marcadamente diminuídos, em animais icterícos^{9,12,15,16}. A angiogênese também se mostra atrasada³. Os níveis de hidroxiprolina na parede, contudo, segundo TAUBE et al. (1981)¹⁸ não são significativamente menores nos icterícos, quando comparados aos controles, mesmo com as alterações de fibroplasia. A nível intracelular, observou-se aumento do número de lisossomos ($p < 0,01$)¹⁹, edema, infiltrado inflamatório, proliferação ductal e fibrose portal²⁰, além de hipertrofia das células de Kupffer, levando a dificuldades na circulação sinusoidal. Encontrou-se, também, menor capacidade de paredes abdominais e de anastomoses intestinais de suportarem pressão^{12,16}.

A obstrução biliar extra-hepática, produzida por cálculos, tumores e estenoses de várias naturezas, leva a colestase e a aumento do conteúdo intracelular de bilirrubina. Esta, no meio intracelular possui efeitos tóxicos, alguns dos quais já conhecidos: diminui a captação de oxigênio pelas mitocôndrias hepáticas, apresenta efeito desacoplador da oxidação fosforilativa mitocondrial e diminui a atividade dos citocromos da cadeia respiratória^{21,22}. CASTRO e SILVA JR. et al. (1989)²³ não confirmaram o desacoplamento da fosforilação oxidativa mitocondrial.

A obstrução biliar extra-hepática eleva os níveis de bilirrubinas e de sais biliares que se acompanham de lesão hepatocelular com conseqüente alteração da síntese protéica, metabolismo de aminoácidos, carboidratos e lipídios²¹. Observam-se alterações circulatórias, com diminuição do fluxo portal²⁰ e isquemia funcional, o que torna as células mais sensíveis aos efeitos tóxicos dos sais biliares e bilirrubinas²¹. Ainda devido à isquemia funcional, o fígado passa de glicogenético a glicogenolítico, provavelmente pela desorganização da fosforilação mitocondrial do hepatócito²². Portanto as alterações do meta-

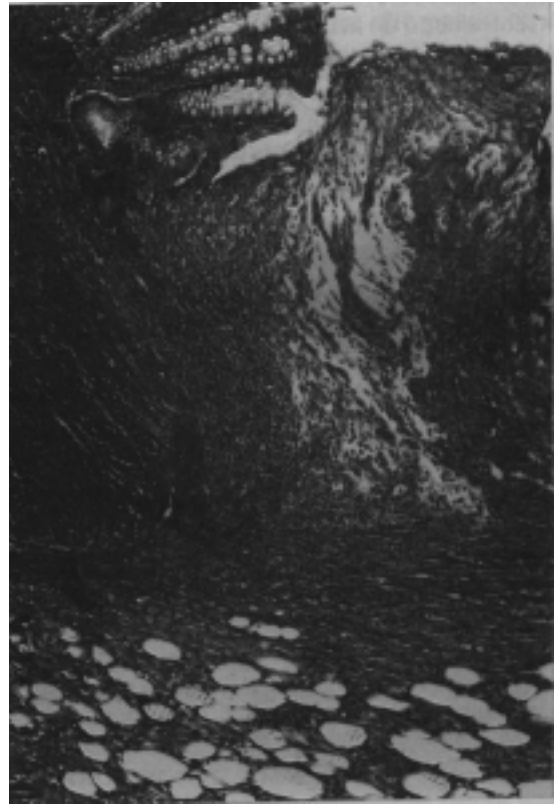


Figura 1 - Fotomicrografia mostrando anastomose de cólon esquerdo de rato icteríco com 7 dias de evolução. Observa-se pouca densidade de colágeno (azul) e infiltrado inflamatório (Tricrômico de Mallory, 100 x).

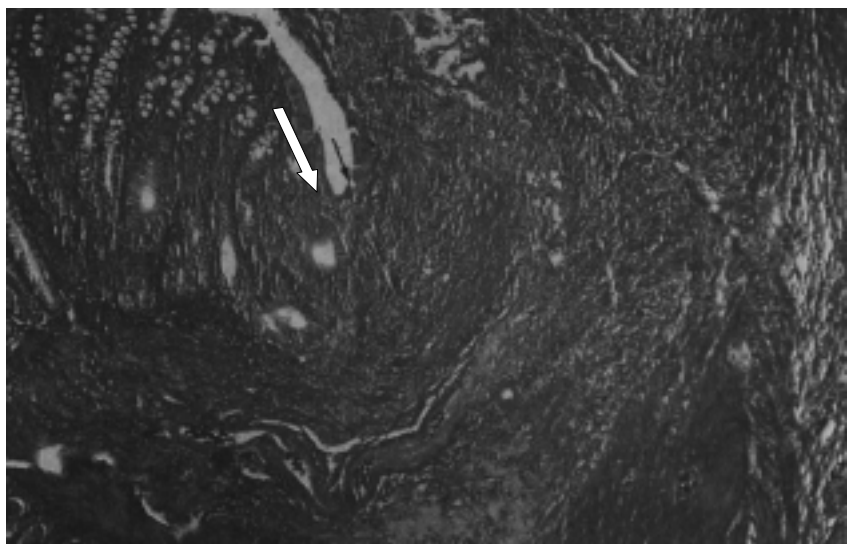


Figura 2 - Fotomicrografia mostrando anastomose de cólon esquerdo de rato não icteríco com 7 dias de evolução. Observa-se maior concentração de colágeno (azul) e epiteliação da mucosa (↓) (Tricrômico de Mallory, 100 x).

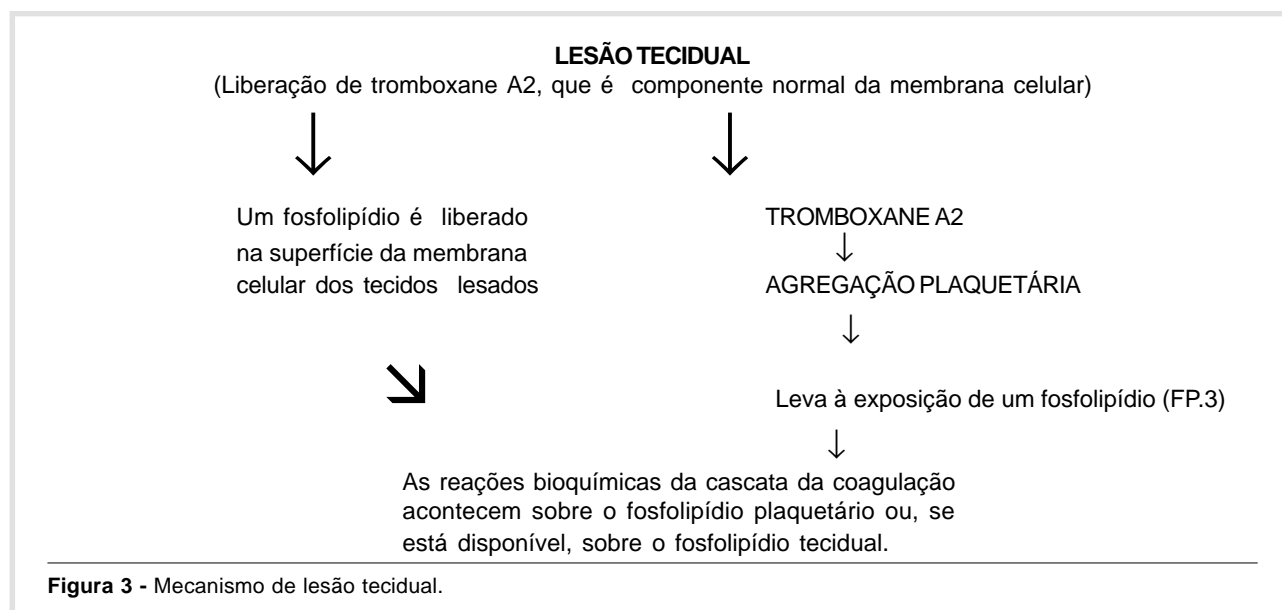
bolismo hepático são decorrentes tanto do acúmulo de sais biliares, bilirrubinas e seus metabólitos quanto da isquemia funcional.

O fígado é muito importante na síntese protéica, especialmente da albumina. Embora a vida média desta proteína seja longa (entre vinte e um e vinte e seis dias) alterações de sua concentração podem ser encontradas em icterícos. É sabido que baixos níveis desta proteína representam risco operatório. Outro aspecto é aquele em que se observam alterações do sistema de coagulação, na medida em que são afetados o fibrinogênio, a protrombina e os fatores V, VII, IX e X^{20,24}. Parte destas alterações se devem à má absorção intestinal de vitaminas lipossolúveis, como as vitaminas A, D e K, pela ausência de sais biliares. Durante a síntese destes fatores, ocorre um processo de gamacarboxilação de resíduos do ácido glutâmico, que é essencial para a formação dos precursores destes fatores. A ausência de vitamina K permite

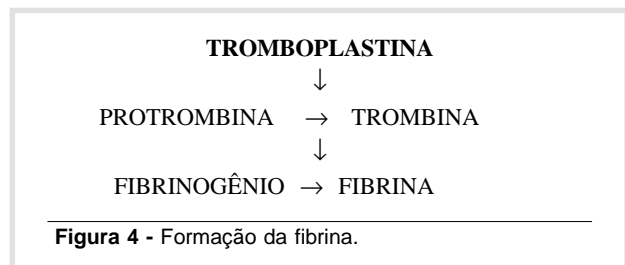
que estas proteínas sejam formadas sem o processo de carboxilação e, portanto, incapazes de ligar o íon cálcio.

As alterações celulares não ocorrem exclusivamente a nível de parênquima hepático. É sabido das alterações a nível de rim, coração, pulmão e pâncreas. Pouco se sabe a nível dos demais tecidos, mas é válido pensar que as demais células também sofram com a elevação de bilirrubinas e ácidos biliares, estes últimos de grande poder detergente.

Depois de todas estas considerações, pode-se pensar em algumas hipóteses, para explicar o atraso cicatricial. Se recordarmos que o processo de cicatrização começa no momento em que ocorre a descontinuidade dos tecidos com sangramento e tecido traumatizado, levando à ativação do fator de Hagemann e, portanto, com a ativação da reação em cascata da coagulação é possível que possamos construir uma hipótese. Vejamos:



Os fosfolípidos ligam as proteases da coagulação através de uma ponte com o íon cálcio. Lembrem-se da impossibilidade de ligarem-se ao cálcio, que vimos ainda há pouco.



A velocidade da formação da trombina é o principal determinante do tempo necessário para a coagulação. Não podemos esquecer que a protrombina, o fator VII, o fator IX, o fator X e o fibrinogênio são sintetizados no fígado e dependentes da vitamina K. Logo, teremos menos fibrinogênio e menos trombina para polimerizá-lo a fibrina.

A dificuldade na formação da fibrina talvez pudesse explicar o atraso na chegada de fibroblastos no território de formação da cicatriz. Desta forma é de se esperar interferência no início da fase inflamatória do processo de cicatrização, fazendo com que esta se prolongue e, conseqüentemente, atrase todo o processo.

Isto poderia explicar o atraso da angiogênese e da fibroplasia. Devemos ainda lembrar que icterícos apresentam níveis séricos elevados de fator beta de transformação do crescimento, presentes em plaquetas e liberados por células inflamatórias²⁵.

Para completar, devemos considerar que o sistema retículoendotelial se apresenta alterado. Existe a possibilidade de achego de bactérias, quer pela via ascendente, quer pela hematogênica, levando à colangite e à bacteremia sistêmica, permitindo a loca-

lização de bactérias em qualquer tecido²⁶.

Por fim, devemos lembrar que pouco ou nada se sabe do mecanismo de interferência da icterícia sobre a cicatrização. É provável que existam vários mecanismos em jogo, relacionados com a toxicidade dos sais biliares e da bilirrubina, da alteração da coagulação, dos fatores de crescimento liberados pelas células inflamatórias e da bacteremia, entre outros. É pois a icterícia e a sua influência sobre a cicatrização um campo fértil de estudo.

BIONDO-SIMÕES M de LP. The healing process in obstructive jaundice. **Medicina, Ribeirão Preto**, 30: 192-197 apr./june 1997.

ABSTRACT: The literature is reviewed and clinical and experimental studies are analyzed for to know the effects of the obstructive jaundice on wound heading.

UNITERMS: Cholestasis. Wound Healing.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - CORSI RCC et al. Fatores que prejudicam a cicatrização das feridas: revisão da literatura. **Rev Bras Cir** 85: 47-53, 1995.
- 2 - DIXON JM et al. Factors affecting morbidity and mortality after surgery for obstructive jaundice: a review of 373 patients. **Gut** 24: 845-52, 1983.
- 3 - IRVIN TT et al. Abdominal wound healing in jaundice patients. **Br J Surg** 65: 521-522, 1978.
- 4 - KEILL RH et al. Abdominal wound dehiscence. **Arch Surg** 106: 573-577, 1973.
- 5 - LEE E. The effect of obstructive jaundice on the migration of reticulo-endothelial cells and fibroblasts into early experimental granulomata. **Br J Surg** 59: 875-877, 1972.
- 6 - REITAMO J & MOLLER C. Abdominal wound dehiscence. **Acta Chir Scand** 138: 170-175, 1972.
- 7 - ELLIS H & HEDDLE R. Does the peritoneum need to be closed at laparotomy? **Br J Surg** 59: 382-387, 1977.
- 8 - PITT HA et al. Factors affecting mortality in biliary tract surgery. **Am J Surg** 141: 66-72, 1981.
- 9 - ARMSTRONG CP et al. Wound healing in obstructive jaundice. **Br J Surg** 71: 267-270, 1984.
- 10 - LAMONT PM & ELLISH. Incisional hernia in re-opened abdominal incisions: an overlooked risk factor. **Br J Surg** 75: 374-376, 1988.
- 11 - GRANDE L et al. Obstructive jaundice and wound healing. **Br J Surg** 77: 440-442, 1990.
- 12 - BAYER I & ELLIS H. Jaundice and wound healing: an experimental study. **Br J Surg** 63: 392-396, 1976.
- 13 - THAN T. et al. Skin prolyl hydroxylase in patients with obstructive jaundice. **Lancet** 804-805, 1974.
- 14 - GREANEY MG et al. Does obstructive jaundice adversely affect wound healing? **Br J Surg** 66: 478-481, 1979.
- 15 - ARNAUD J et al. Effect of obstructive jaundice on wound healing. **Am J Surg** 141: 593-596, 1981.
- 16 - DELEMARRE JBVM et al. Internal biliary drainage, parenteral nutrition, and variation in the total parenteral nutrition feeding solutions: influence on the healing of colon anastomosis in jaundice rats. **J Parenter Enteral Nutr** 14: 629-633, 1990.
- 17 - CASTRO e SILVA JR. & MAZZETTO S. Uma nova técnica operatória para indução experimental de cirrose biliar secundária. **Acta Cir Bras** 6: 42, 1991. Supl 1.
- 18 - TAUBE M; ELLIOT P & ELLIS, H. Toxicity of bilirubin and bilirubin diglucuronide to rat tissue culture fibroblasts. **Eur Surg Res** 20: 190-195, 1988.
- 19 - TONINI KC et al. Alterações histoquímicas em fígado de ratos submetidos à ligadura e secção do ducto hepático. **Acta Cir Bras** 8: 75, 1993. Supl 2.
- 20 - MATHIE RT et al. Hepatic hemodynamics after chronic obstruction of the biliary tract in the dog. **Surg Gynecol Obstet** 166: 125-130, 1988.
- 21 - O'CONNOR MJ. Mechanical biliary obstruction. A review of the multisystemic consequences of obstructive jaundice and their impact on perioperative morbidity and mortality. **Am Surg** 51: 245-251, 1985.
- 22 - OZAWA K et al. Significance of glucose tolerance as prognostic sign in hepatectomized patients. **Am J Surg** 131: 541-546, 1976.
- 23 - CASTRO e SILVA JR et al. Alterações não desacopladas da fosforilação oxidativa mitocondrial na colestase extra-hepática. **Acta Cir Bras** 4: 102-105, 1989.
- 24 - ROSELINO JES; CASTRO e SILVA JR. & CENEVIVA R. Lack of control of liver gluconeogenesis in cholestatic rats with reduced portal blood flow. **Hepatology** 16: 1055-1060, 1992.
- 25 - SCOTT-CONNER CEH & GROGAN JB. The pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune function. **J Surg Res** 57: 316-336, 1994.
- 26 - KATZ S et al. Impaired bacterial clearance and trapping in obstructive jaundice. **Ann Surg** 72: 946-950, 1985.

Recebido para publicação em 05/05/97

Aprovado para publicação em 28/05/97