

# Cirrose biliar secundária - estado atual e perspectivas para o futuro

## Secondary biliary cirrhosis - current status and future perspectives

Ricardo Pires Barreto FERREIRA\* e Fernando de Lima FERREIRA\*\*

**Resumo** - A cirrose biliar secundária decorre da obstrução das vias biliares de diversas etiologias. As alterações histológicas podem ser observadas após poucos dias da instalação do processo obstrutivo; o desenvolvimento de cirrose biliar secundária, em humanos, pode ocorrer em poucos meses, na persistência da estase biliar. As células de Ito estão envolvidas na gênese da fibrose hepática, por mecanismos complexos e ainda não bem esclarecidos. A obstrução das vias biliares extra-hepáticas impõe tratamento precoce e agressivo, visando a eliminar a estase biliar, independente do grau de comprometimento histológico do fígado. Apesar dos recentes avanços, os mecanismos da fibrogênese hepática ainda não estão devidamente elucidados, assim vários estudos permanecem buscando mecanismos para retardar a evolução da fibrose hepática.

**Descritores:** Cirrose biliar secundária; fibrose hepática; células de Ito.

### Introdução

O processo obstrutivo das vias biliares extra-hepáticas, por um longo período, implicará significativas alterações no fígado. Dessa forma, da obstrução persistente resultará a fibrose periportal que evoluirá para nodulação hepática e, finalmente, cirrose biliar secundária. Na obstrução subtotal, uma das conseqüências é a predisposição à infecção bacteriana secundária das vias biliares, que agrava o processo inflamatório<sup>1,2</sup>. Entretanto estudos sugerem que a fibrose hepática decorrente da obstrução crônica das vias biliares extra-hepáticas é reversível com o tratamento da obstrução<sup>3</sup>. Enquanto a cirrose biliar primária representa uma entidade clínica definida e isolada, caracterizando-se por colangite destrutiva não-supurativa dos ductos

biliares intra-hepáticos; a cirrose biliar secundária é o processo final de afecções crônicas que acometem a árvore biliar com colangites de repetição, como na colangite esclerosante e na obstrução das vias biliares<sup>4,5</sup>.

### Etiologia

A causa mais comum de obstrução das vias biliares extra-hepáticas em adultos é a colelitíase, seguida pelas neoplasias malignas das vias biliares ou da cabeça do pâncreas e de estenoses resultantes de intervenções cirúrgicas prévias, enquanto em crianças se destacam a atresia biliar, cistos de colédoco, fibrose cística e outras malformações das vias biliares extra-hepáticas<sup>1,7</sup>. Existem porém, diversas outras entidades clínicas associadas à colestase extra-hepática (TABELA 1).

\* Médico, Circa, Geral.

\*\* Prof. Titular, MSc., Departamento de Circa Médica, FCSARM.

Tabela 1. Etiopatogenia da colestase extra-hepática<sup>8</sup>.

1. Causas intrínsecas
Cálculos biliares
Estenoses
a) Congênitas (atresia biliar extra-hepática)
b) Pós-operatórias
c) Colangite esclerosante
d) Odite
Tumores malignos e benignos das vias biliares
Cisto coledociano
Parasitas - <i>Ascaris lumbricoides</i> , cisto hidático, <i>Fasciola hepática</i> , equinococose.
2. Causas extrínsecas
• Carcinoma de cabeça do pâncreas
• Carcinoma da ampola de Vater
• Carcinoma da vesícula biliar
• Colecistite aguda
• Adenopatias metastáticas ou inflamatórias periductais
• Pancreatite aguda ou crônica
• Carcinoma ou divertículo de duodeno
• Úlcera péptica penetrante
• Compressão da via biliar por vasos aberrantes

## Fisiopatologia

O processo de fibrogênese é a principal complicação da doença hepática crônica.<sup>8</sup> A evolução para cirrose biliar secundária, hipertensão portal e até a insuficiência hepática vem sendo demonstrada em pacientes e estudos em animais submetidos à obstrução parcial ou total das vias biliares extra-hepáticas<sup>5,9,11</sup>. A fibrose hepática, independentemente da etiologia, é caracterizada, em seus estágios iniciais, pelo aumento da produção e do acúmulo de matriz extracelular, composta de colágeno (tipos I e III) e glicoproteínas, incluindo proteoglicanas, fibronectina e

ácido hialurônico, que se acumulam no espaço perisinusoidal<sup>12,13</sup>. Esse acúmulo de colágeno no espaço subendotelial, denominado "capilarização" do sinusóide, está associado às manifestações clínicas da doença hepática.<sup>14,5</sup> Evidências indicam que a fibrose subendotelial comprometeria o funcionamento dos hepatócitos, com perda das fenestrações endoteliais e microvilosidades hepatocitárias, que, somadas à matriz extracelular de alta densidade, comprometeriam a troca rápida de solutos entre os sinusóides hepáticos e os hepatócitos<sup>12,15,16,17</sup>. Segundo essas mesmas evidências, as principais fontes celulares de componentes da matriz extracelular são os lipócitos do fígado (células de Ito, estreladas ou perissinusoidais)<sup>17,18</sup>. Fatores derivados das células de Kupffer, plaquetas e dos hepatócitos têm sido associados aos mecanismos de ativação, transformação, proliferação e perpetuação da ativação dos lipócitos na síntese de colágeno e outros componentes da matriz extracelular<sup>12,19,21</sup>. (FIG. 1). Entretanto, sendo a fibrose hepática um processo dinâmico, associa-se ao aumento na síntese de proteínas da matriz extracelular a degradação das proteínas da matriz extracelular por metaloproteinases, que degradam o colágeno tipo IV, principal componente da matriz subendotelial normal, tendo um importante papel na fibrogênese hepática, embora seus mecanismos de regulação não tenham sido completamente esclarecidos<sup>22,23</sup>.

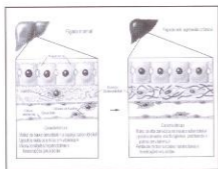


Figura 1. Alterações no espaço subendotelial hepático na fibrose hepática. Adaptado de Friedman (1993)<sup>12</sup>

É importante ressaltar que a necrose hepatocelular não é observada na indução da círrise biliar secundária. As alterações funcionais hepáticas, decorrentes da obstrução biliar extra-hepática, podem estar relacionadas à redução das reservas energéticas dos hepatócitos. Estudos experimentais em ratos, submetidos à ligadura do ducto biliar, demonstram redução da síntese e das reservas do glicogênio hepático, por mecanismos ainda não bem esclarecidos, o que vem contribuir para o estado catabólico que é encontrado em pacientes e em ratos cirróticos. Fato incontestável é que a recuperação das reservas do glicogênio hepático pode ocorrer em até cinco dias após a desobstrução biliar<sup>13,25</sup>.

Na colestase crônica, o parênquima hepático pode apresentar alterações secundárias à colestase, sem o acúmulo de pigmentos biliares, isto é, colatoestase sem bilirrubinestase. A colatoestase remete a uma lesão microscópica encontrada nos hepatócitos periportais (zona 1) e que é atribuída à ação detergente dos ácidos biliares retidos. As células parenquimatosas apresentam-se edemaciadas e com citoplasma grosseiramente granular, frequentemente associadas a edema intercelular, a fibrose e a infiltrado

inflamatório, incluindo polimorfonucleares. Persistindo a colestase, há acúmulo de cobre e de metalotioneína, proteína que se liga ao cobre, e, em casos mais severos, lesando células hepáticas que apresentam alterações em seu citoesqueleto dando origem aos corpúsculos de Mallory<sup>2,26,27</sup>. Outros achados na colestase crônica são: a "degeneração plumosa", correspondendo a hepatócitos ou grupos de hepatócitos que apresentam degeneração hidrópica; as "células xantomatosas", histiócitos carregados de lipídios, com citoplasma firmemente vacuolado e espumoso; como também a formação de lagos de bile<sup>28</sup>.

Achado importante é a reação ductal intra-hepática, sendo observada em qualquer forma de colestase extra-hepática, que se caracteriza pela proliferação de pequenos ramos das vias biliares intra-hepáticas. Essa proliferação deve-se à multiplicação dos ductos preexistentes na obstrução biliar aguda; já na obstrução crônica, resulta da metaplasia ductal de hepatócitos periportais (zona 1) e, provavelmente, da proliferação e diferenciação de células progenitoras no fígado,<sup>2,29,30</sup> embora o papel de células progenitoras e de metaplasia ductal de hepatócitos já tenham sido questionados<sup>31</sup>. Em ratos, a ligadura do ducto biliar estimula a hiperplasia do epitélio ductal por mecanismos ainda desconhecidos. Há indícios de que o aumento da pressão intracanalicular seja o provável fator iniciador, que, associado ao acúmulo de bilirrubina e de ácidos biliares, induz à hiperplasia do epitélio. Quanto à proliferação ductal, inicialmente, está restrita ao espaço porta; após alguns dias, instala-se um processo inflamatório discreto, acompanhado por proliferação e ativação de células de Ito, que passam a secretar grande quantidade de matriz extracelular<sup>30,32</sup>. Achados tardios encontrados são os infartos biliares, representando colestase severa e de longa duração, principalmente encontrados nas

obstruções extra-hepáticas das vias biliares, que são gradualmente substituídos por fibrose. O estágio seguinte à reação periportal é a fibrose biliar, formando pontes fibrosas entre espaços-porta, sendo esta uma lesão potencialmente reversível. Com a progressão da colestase, desenvolvem-se septos espaço porta-veia centro lobular, acompanhados de regeneração nodular do parênquima hepático. Em estágios mais avançados de fibrose hepática, instala-se, então, a cirrose biliar (FIG. 2). Sobrecarregados pela colestase, os hepatócitos podem sofrer reversão da polaridade secretória, permitindo a regurgitação dos constituintes biliares no sangue por meio da via transcelular (Teoria da Regurgitação)<sup>12,19</sup>.



Figura 2. Fisiopatologia da cirrose biliar secundária

## História natural

A cirrose biliar secundária pode instalar-se em intervalos variados de tempo. Em 1965, Scobie e Summerskill relataram, em pacientes com icterícia ou colangite, o aparecimento de cirrose, em média após 7,1 anos (0,5-26 anos) nos pacientes com estenose biliar benigna; 4,6 anos (0,3-17 anos) nos pacientes com cálculos no hepatocôndoco e 0,8 anos (0,2-1,5 anos) em pacientes com obstrução por tumor. Descreveram, também,

o surgimento de cirrose em um terço dos pacientes após um ano de colestase, sendo de três meses o menor intervalo de tempo observado entre a instalação da obstrução biliar e a confirmação histológica da cirrose. Sugeriram que a cirrose biliar se desenvolve mais precocemente na obstrução biliar completa, como ocorre em casos de tumores, quando comparada à obstrução parcial, como na estenose biliar benigna<sup>20</sup>.

Estudos experimentais em ratos, submetidos à obstrução das vias biliares extra-hepáticas, demonstram o aparecimento de cirrose biliar secundária, associada à hipertensão portal com ascite, em períodos que variaram de 2 a 4 semanas de obstrução<sup>21,22</sup>.

Em pacientes com pancreatite crônica alcoólica, que desenvolvem estenose do ducto biliar principal, alterações histológicas de graus variáveis podem ser encontradas em até 79% dos casos, chegando a 29% a prevalência de cirrose biliar secundária nesses pacientes<sup>23</sup>.

## Quadro clínico

Capítulo especial constitui o quadro clínico nos casos de icterícia por obstrução mecânica à via biliar, visto que estará na dependência de sua etiologia. De modo geral, a hipertensão canalicular promove dilatação das vias biliares com estase biliar; segue-se à distensão do espaço porta, hepatomegalia, podendo a estase biliar propiciar o crescimento bacteriano e conseqüente colangite. Assim repressados, bile e sais biliares refluem para o sangue, resultando em icterícia e prurido e em modificações nas lipoproteínas circulantes, que se depositam sob a forma de xantomas. A ausência de bile no intestino implica a incapacidade de formação de micelas e, assim, gorduras e vitaminas lipossolúveis deixam de ser absorvidas e perdem-se sob a forma de diarréia crônica com esteatorréia. Déficits de

vitaminas A, D, E e K são constantes. Prolongando-se o tempo de obstrução, haverá o desenvolvimento da cirrose biliar secundária e hipertensão portal<sup>47</sup>.

Em um estudo, a cirrose biliar secundária com hipertensão portal e varizes esofágicas e gástricas foi observada em 23% dos pacientes<sup>48</sup>. Causas importantes de morte em pacientes com cirrose biliar são a insuficiência hepatocelular e a seps<sup>49</sup>.

## Tratamento

O momento exato no qual a cirrose ou a fibrose hepática avançada torna-se irreversível ainda permanece indefinido. Avanços recentes no tratamento das doenças do fígado têm demonstrado benefícios com a terapêutica, mesmo para pacientes com alterações histológicas avançadas, incluindo a cirrose. A terapia prolongada com interferon- $\alpha$  em pacientes com hepatite C crônica, por exemplo, melhora a fibrose hepática, mesmo na ausência de resposta virológica<sup>50,51</sup>.

Relatos da reversibilidade da fibrose hepática em humanos têm em comum a eliminação do fator causal ou a instituição de tratamento efetivo. Essas evidências vêm, por exemplo, de estudos da abstinência alcoólica, reversão de bypass jejuno-ileal, terapia imunossupressiva para a hepatite auto-imune, tratamento das hepatites C e D com interferon e flebotomia para hemocromatose<sup>52,53,54,55</sup>.

É importante salientar que as evidências clínicas e científicas atuais sugerem que a fibrose avançada ou a cirrose hepática, em pacientes com função hepática preservada, não devem ser consideradas entidades clínicas intratáveis. Terapias atuais e futuras apresentam potenciais para prevenir a progressão da doença e facilitar mecanismos endógenos de degradação da matriz extracelular e recuperação da fibrose hepática<sup>56</sup>.

Em estudo avaliando a indicação de tratamento cirúrgico agressivo em pacientes com obstrução biliar por cálculo (OBC), maior mortalidade hospitalar e morbidade decorrente do tratamento foram observadas naqueles pacientes com cirrose biliar secundária já instalada. Entretanto não houve aumento significativo das falhas terapêuticas e da mortalidade decorrente do tratamento, quando comparados aos pacientes com OBC sem cirrose biliar instalada. Essas evidências sugerem a necessidade do tratamento precoce das OBC e estenoses biliares, antes do desenvolvimento da cirrose biliar secundária, uma vez que o tratamento agressivo parece não aumentar as falhas terapêuticas e a mortalidade decorrente do tratamento, mesmo nos pacientes cirróticos<sup>57</sup>.

Em estudo recente, apesar da pequena casuística de 11 pacientes, foi demonstrada a reversibilidade da fibrose biliar secundária, mesmo em estágios avançados de fibrose, em pacientes com estenose do ducto biliar principal secundária à pancreatite crônica, após a correção cirúrgica da obstrução biliar<sup>58</sup>.

Portanto a obstrução das vias biliares extra-hepáticas implica a indicação precoce do tratamento agressivo, visando a eliminar a estase biliar e, assim, garantir a reversão das lesões hepáticas, mesmo que parcialmente, e impedir a evolução para cirrose biliar secundária, que pode complicar o prognóstico desses pacientes. Entretanto, a indicação do tratamento adequado deve considerar a causa da obstrução, bem como os prováveis benefícios do tratamento cirúrgico ao paciente, especialmente nas lesões neoplásicas que cursam com obstrução das vias biliares extra-hepáticas.

## Perspectivas futuras

Partindo do princípio de que a angiotensina II seria um ativador das células

de Ito, foi desenvolvido estudo experimental em ratos, associando a ligadura do ducto biliar principal ao tratamento com losartan, um antagonista da angiotensina II. Os resultados sugerem que o losartan poderia inibir a fibrose hepática e diminuir o grau da hipertensão portal na cirrose biliar secundária, uma vez que maior fluxo portal e menor peso do fígado e baço, volume hepático, população de células de Ito, quantidade de colágeno tipo IV foram encontrados nos ratos em tratamento com losartan, quando comparados aos submetidos apenas à ligadura do ducto biliar principal<sup>96</sup>.

Inibidores da fosfodiesterase também vêm sendo estudados na cirrose biliar secundária. A pentoxifilina, em ratos, diminui a expressão hepática de pró-colágeno tipo I na fibrose biliar, por meio da inibição de citocinas pró-fibrogênicas<sup>97</sup>.

Inúmeras outras substâncias vêm sendo estudadas quanto aos seus potenciais de inibição da ativação das células de Ito com

resultados bastante promissores, como o interferon-alfa, N-acetilcisteína, silimarina, antagonistas do fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF $\beta$ ), antagonistas dos receptores da endotelina, fator de crescimento hepático, inibidores da lipoxigenase, simvastatina, bem como, várias outras citocinas e seus antagonistas<sup>98</sup>.

## Conclusão

A obstrução das vias biliares extra-hepáticas impõe tratamento precoce e agressivo, visando a evitar as alterações histológicas e funcionais do fígado, decorrentes da estase biliar prolongada. Importantes avanços vêm sendo alcançados no conhecimento dos mecanismos envolvidos na gênese da fibrose hepática, incluindo substâncias com propriedades de inibir a fibrogênese hepática.

---

**Abstract** - Secondary biliary cirrhosis follows bile duct obstruction from several aetiologies. Histologic changes may be observed few days after obstructive biliary disease is installed, and secondary biliary cirrhosis, in humans, may develop within a few months of persistent biliary stasis. Ito cells contribute to hepatic fibrosis via complex and not well-known mechanisms. Extra-hepatic obstructive biliary disease requires early and aggressive treatment, seeking for removing biliary stasis, even for patients with advanced histologic changes. Despite recent progresses in understanding hepatic fibrosis, several issues remains to be addressed, thus further studies will keep searching for mechanisms to delay hepatic fibrosis development.

**Descriptors:** Secondary biliary cirrhosis; hepatic fibrosis; Ito cells.

---

## Referências

1. CRAWFORD JM. The Liver and the Biliary Tract. In: COTRAN RS, KUMAR V, COLLINS T. **Robbins pathologic basis of disease**. 6<sup>th</sup> ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company; 845-901, 1999.
2. LESUR G, LÉVY P, FLÉJOU JF, BELGHITI J, FÉKÉTÉ F, Bernardes P. Factors predictive of liver histopathological appearance in chronic alcoholic pancreatitis with common bile duct stenosis and

- increased serum alkaline phosphatase. **Hepatology**, 18: 1078-81, 1993.
3. ZIMMERMAN H, REICHEN J, IMMERMANN A, SÄGESSEER H, THENISCH B, HÖPLIN F. Reversibility of secondary biliary fibrosis by biliodigestive anastomosis in the rat. **Gastroenterology**, 103: 579-89, 1992.
4. HAMMEL P, COUVELARD A, O'TOOLE D, RATOUIS A, SAUVANET A, FLÉJOU JF, DEGOTT C, BELGHITI J, BERNARDES P, VALLA D, RUSZNIEWSKI P, LÉVY P. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. **N Engl J Med**, 344: 418-23, 2001.
5. RUBIN EF, SCHAFFNER F, POPPER H. Primary biliary cirrhosis. Chronic non suppurative destructive cholangitis. **Am J Pathol**, 46: 387, 1965.
6. PARISE FR. Cirrose hepática. In: MATTOS AA, DANTAS W. **Compêndio de hepatologia**. São Paulo: Fundação Byk, 1995. p. 366-74.
7. DESMET VJ, CALLEA F. Cholestatic syndromes of infancy and childhood. In: ZAKIM D, BOYER TD. **Hepatology: a textbook of liver disease**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996. v. 2. p. 1649-98.
8. FORT J, PILETTE C, VEAL N, OBERTI F, GALLOIS Y, DOUAY O, ROSENBAUM J, CALÈS P. Effects of long term administration of interferon  $\alpha$  in a two model of liver fibrosis in rats. **J Hepatol**, 29: 263-70, 1998.
9. ADSON MA, WYCHULIS AR. Portal hypertension in secondary biliary cirrhosis. **Arch Surg**, 96: 604-12, 1968.
10. KONTOURAS J, BILLING BH, SCHEUER PJ. Prolonged bile duct obstruction: a new experimental model for cirrhosis in the rat. **Br J Exp Path**, 65: 305-11, 1984.
11. GROSS JB, REICHEN J, ZEITNER TB, ZIMMERMANN A. The evolution of changes in quantitative liver function tests in the rat model of biliary cirrhosis: correlation with morphometric measurement of hepatocyte mass. **Hepatology**, 7: 457-63, 1987.
12. FRIEDMAN SL. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies. **N Engl J Med**, 328(25): 1828-35, 1993.
13. ROJKIND M, GIAMBRONE MA, BIEMPIGA L. Collagen types in normal and cirrhotic liver. **Gastroenterology**, 76:710-9, 1979.
14. GRESSNER AM, BACHEM MG. Cellular sources of noncollagenous matrix proteins: role of fat-storing cells in fibrogenesis. **Semin Liver Dis**, 10: 30-46, 1990.
15. SCHAFFNER F, POPPER H. Capillarization of hepatic sinusoids in man. **Gastroenterology**, 44: 239-42, 1963.
16. BISSELL DM, ARENSON DM, MAHER JJ, ROLL FJ. Support of cultured hepatocytes by a laminin-rich gel: evidence for a functionally significant subendothelial matrix in normal rat liver. **J Clin Invest**, 79:801-12, 1987.
17. MCGUIRE RF, BISSELL DM, BOYLES J, ROLL FJ. Role of extracellular matrix in regulating fenestrations of sinusoidal endothelial cells isolated from normal rat liver. **Hepatology**, 15: 989-97, 1992.
18. ZIMMERMANN H, FELLAY M, ZIMMERMANN A. Hepatic stellate cells (Ito cells) but not collagen IV may partly be responsible for lower portal pressure after reversing secondary biliary cirrhosis in the rat. **J Hepatol**, 26: 158-66, 1998.
19. ABDEL-AZIZ G, RESCAN PY, CLEMENT B, LEBEAU G, RISSEL M, GRIMAUD JA, CAMPION JP, GUILLOUZO A. Cellular sources of matrix proteins in experimentally induced cholestatic rat liver. **J Pathol**, 164: 167-74, 1991.
20. GRESSNER AM, LOITI S, GRESSNER G, LAIME B. Identification and partial characterization of a hepatocyte-derived factor promoting proliferation of cultured fat-storing cells (perisinusoidal lipocytes). **Hepatology**, 16: 1250-66, 1992.

21. BACHEM MG, MELGHIOR R, GRESSNER AM. The role of thrombocytes in liver fibrogenesis: effects of platelet lysate and thrombocyte-derived growth factors on the mitogenic activity and glycosaminoglycan synthesis of cultured rat liver fat storing cells. **J Clin Chem Clin Biochem**, 27: 555-65, 1989.
22. ARTHUR MJP. Degradation of matrix proteins in liver fibrosis. **Pathol Res Pract**, 190: 825-33, 1994.
23. ARTHUR MJP, FRIEDMAN SL, ROLL FJ, BISSELL DM. Lipocytes from normal rat liver release a neutral metalloproteinase that degrades basement membrane (type IV) collagen. **J Clin Invest**, 84: 1076-85, 1989.
24. KRÄHENBÜHL, HAGENBUCH B, BERARDI S, SCHAFER M, KRÄHENBÜHL S. Rapid normalization of hepatic glycogen metabolism in rats with long-term bile duct ligation after biliodigestive anastomosis. **J Hepatol**, 31: 656-65, 1999.
25. CRAWFORD DHG, SHEPHERD RW, HALLIDAY JW, COOKSLEY GWGE, GOLDING SD, CHENG WSC, et al.. Body composition in nonalcoholic cirrhosis: the effect of disease etiology and severity on nutritional compartments. **Gastroenterology**, 106: 1611-7, 1994.
26. DESMET VJ. Current problems in diagnosis of biliary disease and cholestasis. **Semin Liver Dis**, 6: 233-45, 1986.
27. BIANCHI L. Liver biopsy interpretation in hepatitis. Part I. Presentation of critical morphologic features used in diagnosis (glossary). **Pathol Res Pract**, 178: 2-19, 1983.
28. PORTELLA, F.W; PEREIRA, J.L. Colestase. In: MATTOS AA, DANTAS W. **Compêndio de hepatologia**. São Paulo: Fundação Byk, 1995. p. 133-48.
29. DESMET VJ. Intrahepatic bile ducts - under the lens. **J Hepatol**, 1: 545-59, 1985.
30. BURT AD, MacSWEEN RNM. Bile duct proliferation - its true significance? **Histopathology**, 23: 599-602, 1993.
31. SLOTT PA, LIU MH, TAVOLONI N. Origin, pattern, and mechanism of bile duct proliferation following biliary obstruction in the rat. **Gastroenterology**, 99: 666-77, 1990.
32. SANTOS JS. Evolução da cirrose biliar secundária em ratos: comparação entre as derivações bilioduodenal e biliogênital. **Tese (Doutorado) FMRP-USP**, 1997. 88p.
33. SCOBIE BA, SUMMERSKILL WHJ. Hepatic cirrhosis secondary to obstruction of the biliary system. **Am J Digest Dis**, 10: 135-46, 1965.
34. KOUNTOURAS J, BILLING BH, SCHEUER PJ. Prolonged bile duct obstruction: a new experimental model for cirrhosis in the rat. **Br J Exp Pathol**, 65(3): 305-11, 1984.
35. SANTOS JS. Evolução da cirrose biliar secundária após derivação bilioduodenal em ratos. **Tese (Mestrado) FMRP-USP**, 1993. 118p.
36. AFROUDAKIS A, KAPLOWITZ N. Liver histopathology in chronic common bile duct stenosis due to chronic alcoholic pancreatitis. **Hepatology**, 1: 65-72, 1981.
37. ROLDMEG. Risco de complicações pós-operatórias nas ictericias por aumento da fração conjugada. In: CASTRO LP, SAVASSI-ROCHA PR, COELHO LGV. **Tópicos em gastroenterologia**. São Paulo: Medici Editora Médica e Científica Ltda, 1993. v. 4, 468p.
38. WAY LW, BERNHOFT RA, THOMAS MJ. Biliary stricture. **Surg Clin North Am**, 61: 963-72, 1981.
39. BONIS PAL, FRIEDMAN AL, KAPLAN MM. Is liver fibrosis reversible? **New J Engl Med**, 344: 452-4, 2001.
40. SHIFFMAN ML, HOFMANN GM, CONTOS MJ, LUKETIC VA, SANY AJ, STERLING RK, FERREIRA-GONZALEZ A, MILLS AS, GARRET C. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. **Gastroenterology**, 117: 1164-72, 1999.



41. SOYER MT, CEBALLOS R, ALDRITE JS. Reversibility of severe hepatic damage caused by jejunoileal bypass after re-establishment of normal intestinal continuity. **Surgery**, 79: 601-4, 1976.
42. DUFOUR JF, DELELLIS R, KAPLAN MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. **Ann Intern Med**, 127: 981-5, 1997.
43. POWELL LW, KERR JE. Reversal of "cirrhosis" in idiopathic haemochromatosis following long-term intensive venesection therapy. **Australas Ann Med**, 19: 54-7, 1970.
44. LAU DT, KLEINER DE, PARK Y, DiBISCEGLIE AM, HOOFNAGLE JH. Resolution of chronic delta hepatitis after 12 years of interferon alfa therapy. **Gastroenterology**, 117: 1229-33, 1999.
45. JENG KD, SHIH SC, CHANG HJ, CHEN BF. Secondary biliary cirrhosis. A limiting factor in the treatment of hepatolithiasis. **Arch Surg**, 124: 1301-5, 1989.
46. RAMALHO LN, RAMALHO FS, ZU COLOTO S, CASTRO-E-SILVA JÚNIOR O, CORRÊA FM, ELIAS JÚNIOR J, MAGALHÃES JF. Effect of losartan, an angiotensin II antagonist, on secondary biliary cirrhosis. **Hepatogastroenterology**, 59: 1499-502, 2002.
47. RAETSCH C, JIA JD, BOIGK G, BAUER M, HAHN EG, RIECKEN EO, SCHUPPAN D. Pentoxifylline downregulates profibrogenic cytokines and procollagen I expression in rat secondary biliary fibrosis. **Gut**, 50: 241-7, 2002.
48. LI D, FRIEDMAN SL. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: New insights and prospects for therapy. **J Gastroenterol Hepatol**, 14(7): 618-33, 1999.

#### Correspondência para:

Dr. Ricardo Paes Barreto Ferreira  
Rua Rio Jutai, 1025 - Vicalves  
69053-020 Manaus-AM  
*fmw@uol.com*