

A PROPÓSITO DA COLESTASE INTRA-HEPÁTICA NA HEPATITE VIRAL *

JOSÉ ASFORA ** JOÃO WANDERLEY REGUEIRA *** DORGIVAL
CAETANO ****

RESUMO

Os autores observaram a incidência de 15% de colestase intrahepática em 200 ictericos portadores de hepatite viral. Os achados clínico-laboratoriais e histológicos, foram, em linhas gerais, idênticos aos constatados pela maioria dos autores. Em um dos pacientes, porém, além da inusitada agressão parenquimatosa, com transaminase glutâmico-oxalacética de 4.900 U, foi observado, desde o início da icterícia e simultaneamente, pronunciada colestase, com intenso prurido e grande elevação do colesterol total e da fosfatase alcalina. Houve hiperbilirrubinemia de 42mg%, com predominância da fração direta, elevação sérica amoniacal e pré-coma hepático. A evolução foi favorável e o paciente se curou em 12 semanas. Trata-se de uma forma de hepatite viral colestatíca, que se distingue, em vários aspectos, dos clássicos perfis clínico-laboratoriais descritos pelos estudiosos.

INTRODUÇÃO

Várias formas de colestase intra-hepática na hepatite viral têm

sido descritas por clínicos e patologistas, a partir dos trabalhos de Eppinger⁸ em 1937, quando, sob a denominação de "hepatite colangítica", ele estudou um tipo de hepatite viral com mínimas lesões hepatocíticas e cujas manifestações clínico-laboratoriais eram idênticas às das icterícias obstrutivas.

Albot, Nezelof e Lunel², assinalam a presença de episódios colestatícos frequentes, no final da hepatite vírica prolongada, a partir do 23.º dia de doença e, às vezes, em fase mais inicial, desde o 14.º dia. Muitos dos episódios colestatícos foram por ele observados quando os resultados das provas indicadoras de hepatite difusa haviam voltado ao normal. No mesmo sentido, Mendeloff¹⁴ diz que, ao surgir o prurido, já faz tempo que o paciente tem a sua hepatite e a maior parte das lesões de necrose hepática aguda

* Trabalho da II.ª Clínica Médica da Fac. de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco, Serviço do Prof. Gonzalo de Melo.

** Docente Livre de Clínica Médica e Prof. Adjunto da Fac. Med. Univ. Fed. Pe.

*** Prof. Assistente da Fac. Med. Univ. Fed. Pe.

**** Monitor da II.ª Clínica Médica da Fac. Med. Univ. Fed. Pe.

em focos já curaram e apenas se podem observar trombos biliares e certo aumento de células inflamatórias periportais.

Pérez¹⁸ relaciona a hepatite viral com a colestase intra-hepática, estudando-a em três situações ou grupos: A) — Componente colestático das hepatites virais, onde um certo grau de colestase é encontrado num grande número de pacientes, principalmente no período de recuperação, entre a 3.^a e 4.^a semanas. B) — Hepatite viral colestática que se desenvolve com características clínico-laboratoriais de obstrução, durante toda a evolução, cujas transaminases são pouco elevadas, quase sempre abaixo de 600 U., e o dano celular, evidenciado pela biópsia é pequeno. C) — Hepatite viral colestática prolongada, na qual, findo o período habitual da doença, a icterícia não desaparece, surgindo então prurido e elevação da fosfatase alcalina e colesterol total o que, não raro, tem levado muitos desses pacientes à cirurgia, com grande risco de vida.

Na experiência de Sherlock²¹ a colestase prolongada da hepatite viral aparece ocasionalmente, quando então a icterícia se aprofunda e no curso da 3.^a semana surge o prurido. Os níveis de bilirrubina sérica não ultrapassam 20 mg%, há discreto ou grande aumento da fosfatase alcalina, as globulinas plasmáticas mostram elevação de alfa 2, beta e gama, com transaminases apenas discretamente elevadas. Acrescenta ela que a biópsia revela marcante es-

tase biliar e a icterícia persiste por 8 a 29 semanas, com recuperação completa do paciente. Não é outra a opinião de Treiger²⁶ enquanto que Toledo²⁵ assim se expressa: "Na hepatite por virus, há lesão hepato-celular total, embora, algumas vezes, a lesão seja apenas no polo excretor, desencadeando um quadro de colestase pura. Os senhores estão cansados de ver na hepatite por virus um componente colestático na dependência da fase de regeneração e proliferação ductular".

O ponto de vista predominante entre os autores Norte-Americanos é que a estase biliar que ocorre na hepatite viral se verifica na fase final da doença e não na fase aguda. Mendes¹⁵ não pensa assim quando afirma que "as hepatites convencionais por virus podem ocasionar colestase intra-hepática em qualquer etapa de sua evolução, entretanto há hepatites que são predominantemente colestáticas".

As idéias são bastante diversificadas em torno do assunto e face às divergências existentes é que Dubin⁶ realizou paciente e prolongada investigação, cujos resultados lhe permitiram afirmar que "a estase biliar intra-hepática ocorre comumente na hepatite viral, e ela é mais acentuada e predominante na fase aguda, bem mais do que nas fases subsequentes da doença". Esse mesmo autor, estudando tipos morfológicos da hepatite viral os divide em quatro grupos: A) — Necrose difusa e inflamação do parênquima (hepatite viral clássica) com au-

sência ou presença de mínima estase biliar intra-hepática. B) — Necrose difusa e inflamação do parênquima, como acima, porém com estase biliar superposta. C) — Hepatite colestática, com ligeira ou moderada necrose focal e inflamação do parênquima. Neste tipo há um moderado grau de estase biliar intra-hepática, mas a lesão do parênquima, ao invés de difusa, é apenas focal e geralmente pouco pronunciada. D) — Hepatite colestática com necrose parenquimatosa e inflamação mínimas. Neste grupo, a lesão é constituída quase exclusivamente de estase biliar e pericolangiolite. Em outro trabalho, o mesmo Dubin e col.⁷ esclarecem que nos casos de hepatites viral nitidamente colestática, o que caracteriza histologicamente o fígado, é a extrema suavidade das lesões parenquimatosas e a presença de múltiplos depósitos intralobulares de bile, atribuíveis à uma variedade de virus agressor.

Não há, nos excelentes estudos de Dubin e col., nenhuma referência à existência concomitante de colestase acentuada e severa lesão parenquimatosa em pacientes de hepatite viral.

Trabalho muito bom é também o de Lima e Fagundes¹² sob o título: "Colestase Intra-hepática de Origem Viral", no qual eles descrevem como entidade clínica a colestase, sob dois aspectos: A) — Casos que se assemelham a uma icterícia obstrutiva, desde o início da doença. B) — Casos de curso prolongado, nos quais o quadro de obstrução surge duran-

te a evolução. Não observaram eles, no período da colestase, alterações parenquimatosas hepáticas de maior significação. Em outra comunicação, Fagundes⁹ verificou que "a estase biliar intra-lobular foi quase constante e significativa durante a fase aguda". Alvariz³ fez uma revisão de 342 casos tratados de hepatite viral entre 1950 e 1970, encontrando dados característicos de colestase, com frequência, no início da fase icterícia e só ocasionalmente os referidos dados prolongaram-se bastante, reaparecendo, às vezes, em fases de agravamento. Os níveis séricos de bilirrubina total mais elevados atingiram 29 mg% e as transaminases mais altas não alcançaram 4000 U. Fraga Filho¹⁰ e Vasconcelos²⁷ reconhecem que a colestase intra-hepática na hepatite viral pode aparecer em qualquer fase da doença, com transaminases pouco elevadas, indo até 500 ou 600 U.

As alterações histológicas na forma colestática da hepatite viral permitiram a Smetana²³ efetuar um minucioso estudo em critérios puramente morfológicos, no qual não lhe foi possível, porém, uma caracterização histopatológica do que se poderia chamar de "hepatite viral obstrutiva". Em outras palavras, os mesmos elementos morfológicos podem ser encontrados em outras colestases que não de etiologia viral.

Num trabalho apresentado ao XX.^o Congresso Brasileiro de Gastroenterologia, intitulado — Icterícias — Análise de 200 ca-

sos — Asfora e col.⁴, verificaram a incidência de colestase intra-hepática em 15% de seus casos de hepatite viral. Suas observações coincidiram com as da maioria dos autores, quando afirmam que fenômenos colestatícos podem aparecer em qualquer fase de hepatite viral. Igualmente válida é a observação de que na vigência de um quadro clínico-laboratorial de colestase intra-hepática por hepatite a virus, o dano parenquimatoso hepático é discreto, às vezes insignificante, com transaminases pouco elevadas.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Nesta comunicação, nós vamos apreciar o comportamento de um caso, cuja doença teve início desusado, desenvolvendo-se, através de suas manifestações clínico-laboratoriais e histológicas, com um quadro muito evidente de severo comprometimento parenquimatoso e, simultaneamente, colestase intra-hepática das mais acentuadas. Eis a observação:

N.V.S., 42 anos, masculino, branco, casado, pernambucano, funcionário público. Achava-se no desempenho habitual de suas atividades profissionais, como auxiliar de Laboratório Geral do Hospital das Clínicas, preparando fezes para exame parasitológico, quando começou a sentir prurido generalizado. Isto se verificou no dia 22.3.1972 e, até então, o paciente nada sentia de anormal e informava desfrutar de excelente saúde. No dia seguinte,

logo cedo, se dirigiu ao trabalho onde informou que amanhecera com a urina escura, quando os colegas lhe observaram coloração amarelada dos olhos. Nessa mesma manhã fez exames de sangue e foi mandado para casa com a recomendação médica de que deveria permanecer em repouso no leito, “comendo coisas doces e tomando água de côco”. O prurido logo se intensificou e cada dia que passava se tornava pior. As noites eram alucinantes e a pele sangrava em inúmeras áreas pelo desesperado ato de coçar. Astenia e anorexia surgiram a partir do 2.º dia e que foram se acentuando progressivamente, enquanto a icterícia se aprofundava e as fezes, conforme expressão do paciente, adquiriram cor de “argila branca”. Referia dor discreta no hipocondrio direito e náuseas. Não teve febre nem vômitos. No 7.º dia de doença foi hospitalizado.

Neste mesmo dia nos informou residir em casa de alvenaria, higiênica, bem arejada, provida de instalações sanitárias, luz elétrica e água encanada e filtrada. Mora com a esposa e filhos. É etilista social. Há cerca de dois anos fez tratamento de Esquistosomose com Ambilhar. No exercício de sua função de auxiliar de laboratório, manipula fezes dos pacientes de enfermagem e ambulatório do Hospital Universitário, há vários anos. Nas horas de folga trabalha como motorista de taxi (propriedade sua) e assim desfruta de uma situação financeira que lhe permite e aos seus

familiares, boa alimentação e relativo conforto.

O exame físico efetuado por ocasião desta entrevista, revelava tratar-se de um paciente de complexão robusta, com 1,70 de altura e 78 kg, profundamente icterico e toda a superfície corporal coberta de escarificações e vários pontos de sangramento recente, pelo contínuo ato de coçar. Paciente lúcido, respondia bem às perguntas formuladas, mas se mostrava irritado com o prurido e referia ainda muita astenia. Pressão arterial: M 110-Mn 70. Bulhas claras, bradicárdicas, sem evidência de sopros, com frequência de 58 batimentos por minuto. Aparelho respiratório normal ao exame clínico. O fígado era palpável à inspiração profunda, aflorando à reborda costal direita e o baço era palpável, ultrapassando dois centímetros a reborda costal esquerda. Nada mais digno de nota ao exame dos demais departamentos da economia.

A Tabela n.º I nos mostra o comportamento singular da bilirrubinemia e transaminases séricas do paciente. Predomina a T.G.O. sobre a T.G.P. nas primeiras dosagens e em níveis muito elevados a ponto de, logo no 1.º dia de icterícia, chegar a T.G.O. a 3.050 U., e a T.G.P. 2.450 e, ainda, na primeira semana, chegar a T.G.O. a 4.900 U., com uma marcante diferença para a T.G.P. que alcançou 980 U. Paralelamente, se verifica que a bilirrubina total, que foi inicialmente de 4,5 mg%, três

dias depois estava em 18 mg%, com predominância da fração conjugada.

A apreciação da Tabela II, no mesmo período, evidencia que o colesterol total e a fosfatase alcalina sofreram também marcada ascensão: 460 mg% e 15 U. B., respectivamente. Ainda nesta fase, as provas de labilidade plasmática, exceção de Kunkel, revelaram-se bastante alteradas: Floculação do Timol - - - - -, Turvação do Timol 10 U. e Hanger - - - - -. Por sua vez, as proteínas séricas, também dosadas no fim da primeira semana, já testemunhavam comprometimento hepatocítico, com uma hipalbuminemia de 2,8g% e globulinemia normal: 3,0g%.

Clinicamente, nos chamava a atenção, nos primeiros dias de internamento, uma acentuada prostração, grande anorexia, prurido intenso e dolorimento no hipocondrio direito, em um doente profundamente icterico. “Cocktail” na base de soluto glicosado a 10% — 1000 ml — Complexo B, Vit C, gota a gota veia mais anti-histamínico injetável no músculo, de 12 em 12 horas, nos dois primeiros dias e depois de 8 e 8 horas, além de elixir de anti-histamínicos por via oral e aplicações tópicas de substâncias antipruriginosas, foi a medicação instituída, além de alimentação líquida, constante de água de côco, chá, leite, suco de frutas e repouso absoluto no leito.

Na 2.ª semana observou-se uma rápida queda da TGO para 1300 U., e da TGP para 920 U.

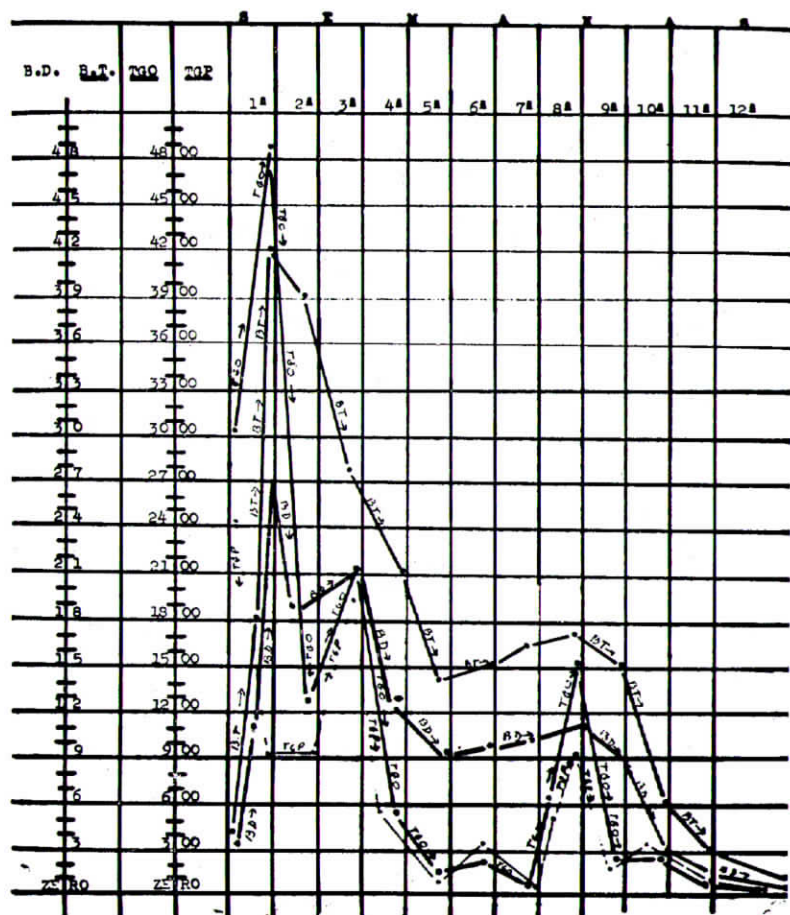
TABELA I

F.V.S., 42 ANOS, BRANCO, CASADO, FE, AUXILIAR DE LABORATÓRIO DE ANÁLISES MÉDICAS

HEPATITE VIRAL COLESTÁTICA

BIOQUÍMICA DO SANGUE

QUADRO I



O paciente se sentia menos asteniado, estava mais aliviado do prurido e referia um pouco de apetite. No entanto, permanecia profundamente icterico — B.T. = 39mg% — e com fosfatase alcalina e colesterol total em as-

cenção. Tabela II. O comportamento da TGO torna-se bastante curioso, como se vê pela apreciação do Gráfico da Tabela I, pois logo na 3.^a semana, sofre nova elevação, atingindo 2.150 U., para logo depois cair a níveis

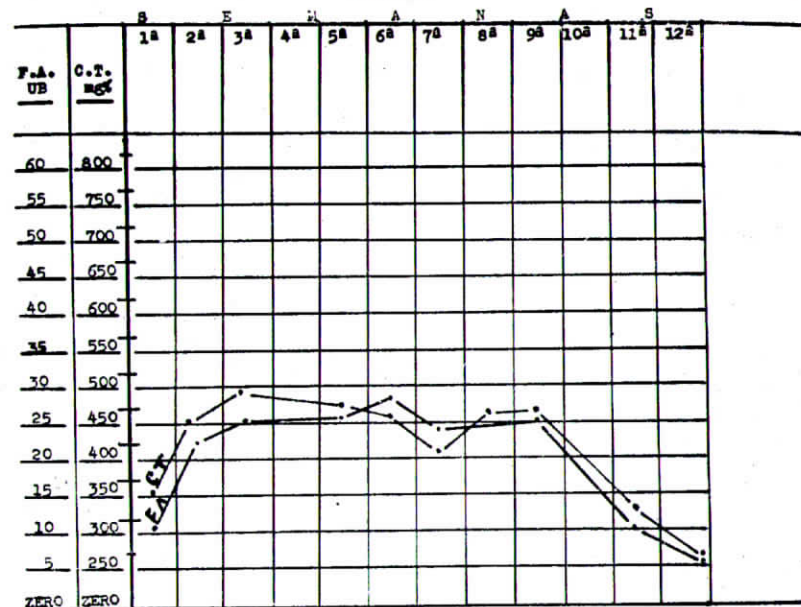
TABELA II

F.V.S., 42 ANOS, BRANCO, CASADO, FE, AUXILIAR DE LABORATÓRIO DE ANÁLISES MÉDICAS

HEPATITE VIRAL COLESTÁTICA

BIOQUÍMICA DO SANGUE

QUADRO II



próximos da normalidade (em torno de 100 U. na 5.^a, 6.^a e 7.^a semanas), quando então reascende para 1.550 U. na 8.^a semana. Nesta fase, o paciente que vinha melhorando gradativamente de sua sintomatologia, torna-se sonolento, apático, apresenta leve tremor nas extremidades e os níveis séricos amoniacaais atingem 2,3 microgramos, quando o nível máximo entre as dosagens anteriores foi de 1,8.

Paralelamente, o que se vinha notando, com a nítida melhoria clínica do paciente, desde a 3.^a semana, era uma progressiva vai-

xa de bilirrubinemia, mas esta voltou a se elevar, juntamente com a TGO, quando surgiram algumas sintomas e sinais de pré-coma-hepático. Não durou mais que alguns dias dito agravamento de vez que, a partir da semana seguinte, todo o quadro clínico-laboratorial passou a melhor rapidamente, até a cura, ocorrida na 12.^a semana do início da doença. Até certo ponto divorciado das bilirrubinas e sobretudo das transaminases, foi o comportamento das fosfatase alcalina e colesterol total. Atingindo níveis de 450 a 500 mg% de colesterol to-

tal e fosfatase alcalina entre 25 a 30 U.B. permaneceram, com pequenas oscilações, desde a 3.^a até a 9.^a semana de doença (Tabela II) ocasião em que, passaram ambos a decrescer acompanhando as demais dosagens bioquímicas. No fim da 8.^a semana, quando amai-naram as manifestações de reagu-dização da doença, realizou-se uma punção-biópsia do fígado, utilizando-se agulha de Klatzkin, sob anestesia local, cujo resultado transcreveremos abaixo:

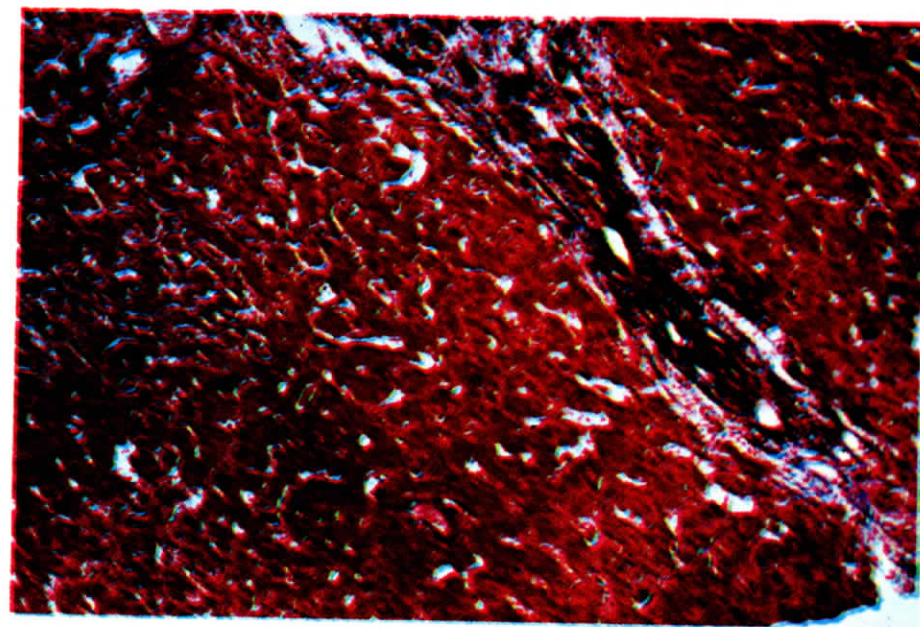
COMENTÁRIOS

No que pese constituir uma entidade muito discutida em suas formas de apresentação e nos mecanismos patogênicos que a determinam, a Hepatite Viral Colestática, em um aspecto, é vista uniformemente pelos autores nacionais e estrangeiros, clínicos e patologistas: **a necrose do parên-quima é leve ou moderada, no curso da Hepatite Viral Colestática.**

Numa análise de 200 casos de Hepatite Viral, os autores desta comunicação encontraram manifestações clínico-laboratoriais de colestase, em cerca de 15% dos casos, sob uma ou outra das duas formas, habitualmente descritas pelos estudiosos: a) — componente colestático surgindo desde o início da doença. b) — quadro clínico e laboratorial de colestase, aparecendo algumas semanas após o início da icterícia.

Qualquer das duas formas, ou ainda, variantes das mesmas relatadas por alguns autores, não

correspondem, em vários aspectos, ao caso que ensejou a presente publicação. Na hepatite viral, colestática ou não, o comum é a predominância da TGP sobre a TGO e, quando o contrário sucede, a TGO dificilmente excede 2.500. No que tange às hepatites colestáticas então, dificilmente a TGO alcançaria 1000 U. A revisão bibliográfica feita (1, 2, 3, 4, 5, 9, 10, 12, 18, feita 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10, 12, 18, 21, 26, 27) nos permite a afirmação de que os estudiosos, até a presente data, não têm feito referência a uma forma clínica de hepatite viral colestática, cujo perfil clínico-laboratorial seja idêntico ao apresentado pelo paciente ora em estudo. Com efeito, a ascensão vertiginosa das transaminases, liderada pela TGO, atingindo 4.900 U., no fim da 1.^a semana de doença é para nós um comportamento até então desconhecido. Igualmente, fogem aos padrões conhecidos, as oscilações pronunciadas das transaminases, sofrendo ascensões vertiginosas e abruptas quedas, conforme se observa no comportamento da Tabela I. Esse comportamento singular, não referido por outros autores, ainda se faz mais excêntrico, quando simultaneamente se instalam, ao lado da inusitada agressão parenquimato-sa, intensos fenômenos colestáticos, num doente profundamente icterício, com alucinante prurido — bilirrubinemia total de 24mg% e predominância da fração direta, colesterol total acima de 450mg% e fosfatase alcalina de 25 U.B.,



Arquitetura hepática preservada. Espaços porta alargados, principalmente às custas de colapso periportal. Proliferação de ductulos biliares (+ +) Infiltração mononuclear acentuada. Focos de necrose com corpos acidófilos e infiltração mononuclear esparsos no parênquima e ao redor de veias centrais. Atividade regenerativa é evidenciada por rosetas e duplas placas. Colestase acentuada canalicular, intracelular e em células de Kupffer. Conclusão: Hepatite a virus, aguda, tipo clássico, com colestase (+ + +), necrose (+ + +). Dr. Victorino Spinelli Toscano Barreto.

só observáveis em icterícias obstructivas severas, de natureza cirúrgica, quase sempre.

Como foi assinalado na observação, o estado de nutrição do doente era muito bom e, no entanto, no 7.º dia de hospitalização ele apresentava uma hipoalbuminemia de 2,8%, o que constitui um ponderável elemento a mais de afirmação de severa injúria ao hepatócito. A apreciação desse dado, se nos parece ainda de maior valia, quando, através de sucessivos controles laboratoriais, vimos já na 10.ª semana de evolução, albumina ascender a 3,5 g% e se elevar ainda mais — 3,7g% — na 12.ª semana, por ocasião de sua alta hospitalar, curado.

Por fim, a biópsia hepática, só efetuada na 8.ª semana de doença, quando a transaminase já havia baixado para 1.500 U., ainda se evidenciaram áreas de colapso e necrose hepatocelular (-|-|-|-|-), ao lado de fenômenos de pronunciada *colestase* (-|-|-|-|-). Portanto, mesmo um pouco tardiamente, nós tivemos a confirmação histopatológica de que, a **necrose hepatocítica e a colestase intrahepática caminharam juntas, lado a lado**, desde o início da doença.

Acreditamos ter sido no Laboratório de Análises Médicas do Hospital das Clínicas, manipulando fezes de dezenas de pacientes de ambulatório e enfermaria, que o nosso doente se contaminou. É possível que o vírus adquirido pertencesse à uma cepa muito virulenta ou talvez se tratasse de

uma especial variedade de vírus da hepatite. Não sabemos, neste caso, até que ponto é válida a idéia de que a esquistossomose, (tratada há dois anos), pelos distúrbios de vascularização hepática determinados, pudesse ter alguma influência, no sentido de que essa víscera se tornasse menos armada para receber a agressão viral de que foi vítima. A maior ou menor mobilização das transaminases do tecido hepático, o grau de sua inativação, do mesmo modo que o maior ou menor poder de excreção biliar desses enzimas, no sentido de explicar o predomínio de uma transaminase sobre a outra, constituem ainda assuntos controvertidos, que fogem ao âmbito de nosso trabalho.

INTRAHEPATIC BILE STASIS IN VIRAL HEPATITIS

SUMMARY

The authors studied 200 jaundice patients with viral hepatitis and found an incidence of 15% of cholestasis.

The clinical, laboratorial and histological findings were, in general, similar to those reported by the majority of the authors.

One patient, however, had severe parenchymal injury with SGOT of 4900 U. He showed early jaundice and simultaneously, pronounced cholestasis, severe persistent pruritus and marked elevation of total cholesterol and alkaline phosphatase. The bilirubin reached 42mg% with predominance of the direct fraction, high serum amonia and prehepatic coma. The patient had a favorable course and was cured within 12 weeks later. It is a variant of viral hepatitis cholestasis different in various aspects from those classical clinical and laboratorial patterns reported by the authors.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBOT, G.; JEZEQUIEL, A.M. e LUNEL, J. — Les épisodes cholestatiq-ques au cours des icteres par hepatites virales. *Acta Hepato-Splenologica*. Vol. 9 - N.º 3, 1962.
2. ALBOT, G.; NEZELOF, C. e LUNEL, J. — Colestasis Intrahepática. *Progressos em Patologia Hepática*. Popper & Schaffner. Vol. II — Editorial Científico-Médica. Barcelona, 1967.
3. ALVARIZ, F. — Hepatite Aguda a Virus. *JBM*, Nov., 1970.
4. ASFORA, J.; REGUEIRA, J.W.; LOPES, P.P. e PETRIBU, L.G. — Icterícias — Análise de 200 casos — Trabalho apresentado ao XX Congresso Brasileiro de Gastroenterologia, São Paulo, Julho, 1968.
5. CUNHA, M.A.R. e Col. — Correlação clínico-histopatológica em biópsias hepáticas por agulha. *O Hospital*. Vol. 75, N.º 3, 1969.
6. DUBIN, I.N. — Intrahepatic Bile Stasis in Acute Non Fatal Viral Hepatitis; Its incidence, pathogenesis, and Correlation with Jaundice. *Gastroenterology*. 36:645-659, 1959.
7. DUBIN, I.N. e col. — *The Lancet* — N.º 7158 — Nov., 1960.
8. EPPINGER, H. — *Enfermidades del Hígado*. Tradução Espanhola Editorial Labor, S.A., Barcelona, 1941.
9. FAGUNDES, L.A.A. — Hepatite a Virus Benigna — *Medicina, Cirurgia e Farmácia*, N.º 291.
10. FILHO, C.F. — Hepatites Prolongadas e Hepatites Crônicas — *O Hospital*. Vol. 73 N.º 1, 1968.
11. GUIMARÃES, R.X.; PRICOLI, T.I.; SALEM, N. e VILELA, M.P. — Aspectos das transaminases séricas nas hepatopatias. *O Hospital*. Vol. 72 N.º 3, 1967.
12. LIMA, P. e FAGUNDES — Colestase Intra-hepática de Origem Viral. *Medicina, Cirurgia e Farmácia*. N.º 291.
13. MACHADO, G. — Fisiopatologia das Icterícias — *Tribuna Médica* — Vol. XIV — N.º 8, 1971.
14. MENDELOFF, A.I. — Hepatites por Virus em 1963. *Clínicas Médicas de Norte América — Enfermidades Del Hígado* — Editorial Intern-americana, 1963.
15. MENDES, T.F. — Icterícias — *O Fígado* — Boletim Oficial da Sociedade Brasileira de Hepatologia — *Caxambu*, MG, Novembro, 1969.
16. NERY, A.L.B. — Atividade Transaminásica do Soro Sanguíneo nas Hepatopatias. Estudo Clínico. Tese. Rio de Janeiro, 1959.
17. OSSERMAN, E.F.; TAKATSUKI, K. — Proteínas plasmáticas e Enfermidades del Hígado. *Clínicas Médicas de Norte América*. Gastroenterologia. Editorial Interamericana, 1963.
18. PEREZ e col. — *Enfermidades de Hígado*. El Ateneo, 1964.
19. RAIA, S. — Conceito e Fisiopatologia da Colestase. *Arquivos de Gastroenterologia*, 6:101, 1969.
20. SAN JUAN, F. — Fisiopatologia e Interpretação do Quadro Ictérico nas Leptospiroses. *Revista Médica do HSE — IPASE* — Vol. 23. N.º 3, 1971.
21. SHERLOCK, S. — *Doenças do Fígado e do Sistema Biliar* — Editora Cultura Médica — Rio de Janeiro — Guanabara, 1970.
22. SILVA, L.C. — Hepatite por Virus — *O Fígado* — Boletim Oficial da Sociedade Brasileira de Hepatologia — *Caxambu*, MG, Novembro, 1969.
23. SMETANA, H.F. — The Histopathology of Viral Hepatitis by needle biopsy — *Gastroenterology* — 26:612, 1954.
24. SPELLBERG, M.A. — Colestasis intrahepática e Icterícia pos-hepática: métodos diagnósticos. *Clínicas Médicas de Norte América*. Gastroenterologia — Editorial Interamericana, 1964.
25. TOLEDO, J. — Fisiopatologia e Interpretação do quadro clínico nas colestases intra-hepáticas. *Revista Médica do HSE — IPASE*. Vol. 23 — N.º 3, 1971.
26. TREIGER, M. — Fisiopatologia e Interpretação do Quadro Ictérico na Hepatite Infecciosa por Virus — *Revista Médica do HSE — IPASE* — Vol. 23 - N.º 3, 1971.
27. VASCONCELOS, D. — *Gastroenterologia Prática*. Editora de Livros Médicos LTDA. Sarvier, 1970.