

Fígado e luz. Uma combinação precisa, da mitologia à medicina

The liver and light. A precise combination, from mythology to medicine

Orlando de Castro e Silva Júnior¹, Marina Rodrigues Garcia da Silveira²

*Qual Prometeu tu me amarraste um dia
Do deserto na rubra penedia
— Infinito: galé!
Por abutre — me deste o sol candente,
E a terra de Suez — foi a corrente
Que me ligaste ao pé*

Castro Alves

Diversos estudos do nosso grupo, ao longo dos últimos anos, têm mostrado interação efetiva da luz com tecidos biológicos, particularmente o fígado.¹⁻⁴ Tanto a luz convencional, quanto o LED - *light-emitting diode*- e o laser, com suas propriedades ópticas diferentes, promovem efeitos semelhantes nas organelas celulares levando ao aumento da eficiência da cicatrização de feridas, da capacidade energética mitocondrial hepatocelular e da regeneração hepática.¹⁻⁷ O fígado tem extraordinária capacidade de regeneração diante de vários tipos de desafios ou lesões. A perda tecidual rapidamente desencadeia o processo regenerativo até que o peso original seja recuperado. A constatação da resposta do fígado aos vários desafios, como as hepatites, as intoxicações, as ressecções hepáticas e o transplante de fígado, é mitológica⁸⁻¹² e levanta aspectos extremamente interessantes sobre a coerência do fígado em superar desafios e vencer obstáculos.

Hesíodo relatou, em sua Teogônia, escrita no século VIII a.C., que Prometeu roubou o fogo escondido no Olimpo para entregá-lo aos homens. Para castigá-lo, Zeus enviou-lhe a bela Pandora, portadora de uma caixa que, ao ser aberta, espalharia todos os males sobre a Terra. Como Prometeu resistiu aos encantos dessa mensageira, Zeus ordenou que Vulcano o acorrentasse a um rochedo no cimo do monte Cáucaso, onde todos os dias uma águia (ou abutre) ia comer-lhe o fígado, que regenerava durante a noite, mantendo constante a fonte de alimento da ave, e Prometeu sob tortura perpétua.¹³ Teria a luz do luar, propriedades indutórias sobre a regeneração hepática, diferentes das do sol ? Talvez haja uma mensagem, implícita, neste sentido.

Apesar de Prometeu ser um titã, e dessa forma, imortal, o processo regenerativo do fígado, descrito nessa passagem da mitologia Grega, é a mais famosa e citada referência histórica nos trabalhos que se remetem ao processo de regeneração hepática na literatura médica. Na literatura brasileira, Castro Alves, na sua famosa *Vozes D'Africa*, de 1868, compara de forma poética o sofrimento eterno de Prometeu ao do território africano, deixando nas entrelinhas o poder de regeneração do fígado na manutenção da vida de Prometeu.

Estudos recentes, utilizando-se de hepatectomias parciais sequenciais, mostraram que o fígado é capaz de se regenerar completamente depois de

1. Professor Titular da Universidade de São Paulo e chefe do Departamento de Cirurgia e Anatomia da FMRP-USP
2. Acadêmica do terceiro ano e aluna de iniciação científica do Departamento de Cirurgia e Anatomia da FMRP-USP

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - FMRP-USP
Departamento de Cirurgia e Anatomia - HCFMRP-USP
Av. Bandeirantes, 3.900
Ribeirão Preto, 14049-900 SP - Brasil

Artigo recebido em 13/09/2013
Aprovado para publicação em 27/09/2013

12 intervenções, validando essa passagem da mitologia grega e mostrando a capacidade quase que ilimitada de regeneração desse órgão no qual um único hepatócito de ratos pode dividir-se pelo menos 34 vezes, levando a produção final de $1,7 \times 10^{10}$ células, quantidade suficiente para a geração de 50 fígados. Essa característica regenerativa mostra que os hepatócitos maduros não são células completamente diferenciadas.¹⁴

O fígado, além da característica de regeneração, é um órgão complexo e exerce diversas funções relacionadas com metabolismo, síntese, armazenamento, redistribuição de aminoácidos, proteínas, carboidratos, gorduras e vitaminas e ainda, desintoxicação: eliminação de xenobióticos e substâncias desnecessárias ao organismo, a conversão de amônia em uréia e ainda é responsável pela produção e excreção da bile.^{8,9,10}

Na verdade, essas propriedades são as bases fundamentais da cirurgia hepática, ou seja, das ressecções hepáticas parciais e do transplante de fígado, que, ao crescer após um desafio, mantém sua vitalidade funcional e metabólica. Entretanto, nossos projetos de pesquisa têm procurado agentes que possam estimular o fígado a regenerar-se a limites além daqueles que ele naturalmente consegue, visando ampliar os limites da indicação do tratamento e melhorar os resultados terapêuticos. A luz tem se mostrado, do ponto de vista experimental, instrumento eficiente como bioestimulador do crescimento hepático após ressecções parciais ou transplantes de fígado. Com a luz, podemos estimular a capacidade energética hepatocelular e o crescimento do fígado, avaliar e medir esse crescimento, podemos usá-la como diagnóstico e ainda, como fototerapia (figuras 1 e 2).^{1,5,6,7,10,15-18}

Conforme mostra a figura 3, foi possível estimular a regeneração hepática com a luz laser com todo o espectro de luz visível.⁷

Recentemente, conseguimos demonstrar que através da espectroscopia de fluorescência a laser é possível detectarmos o ganho de massa hepática durante o processo de regeneração hepática. Sem entrar em detalhes, é possível também induzir necrose tumoral com a luz laser pela associação dessa com substâncias fotosensibilizadoras, produzindo radicais livres de oxigênio e morte de células neoplásicas.^{1,15}

O raio *laser* é um sistema que amplifica a intensidade de luz, produzindo um feixe, altamente direcionado com o comprimento de onda específico, sendo marco histórico a publicação de *On The Quantum Theory of the Radiation* por Albert Einstein em 1917. A palavra *laser* significa “*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*”. Em julho de 1960, foi anunciado o funcionamento do primeiro *laser*, cujo meio ativo era um cristal de rubi. A partir daí, o *laser* obteve progressiva aplicação em vários setores, inclusive na Medicina.² Em 1972, começaram a ser descritos os efeitos biológicos do *laser* quando consta-

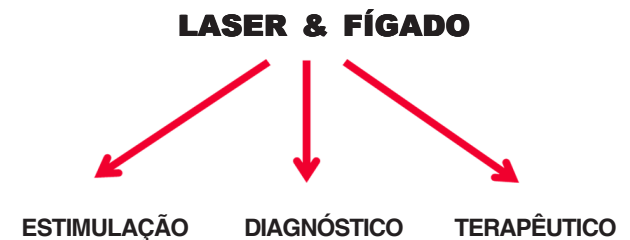


Figura 1: Possibilidades da resultante da interação *laser* e fígado.

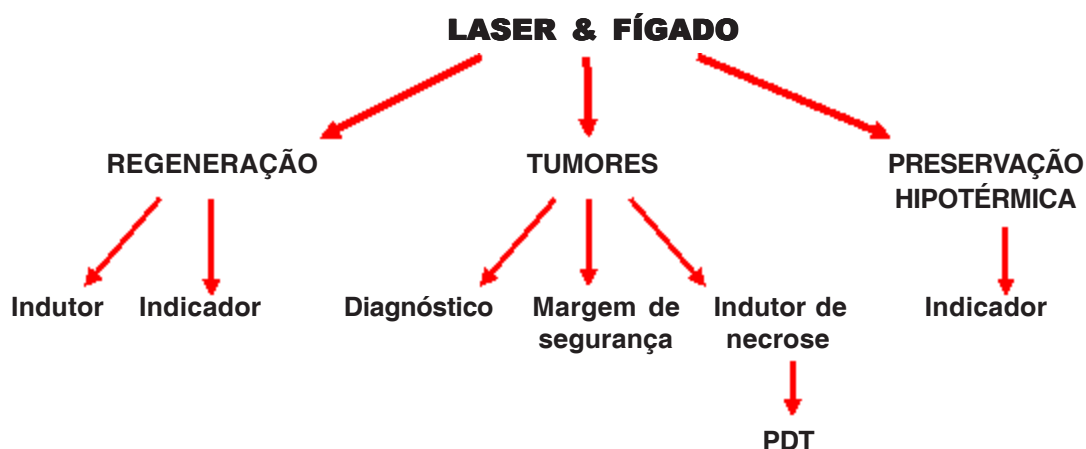


Figura 2: Tipos de aplicação do *laser* em cirurgia, clínica e experimental

tou-se o estímulo ao processo cicatricial em feridas cirúrgicas submetidas à irradiação *laser* de baixa potência. Denominou-se o novo campo como fotobioestimulação.^{2,6,7} A fototerapia com *laser* mostrou-se eficaz no tratamento de úlceras de membros inferiores, na neoformação vascular, proliferação de fibroblastos, reparo ósseo, regeneração de nervos,¹⁹ tendo também vasta aplicação em oncologia sob a denominação de terapia fotodinâmica.¹⁷

Os mecanismos de interação do *laser* com a matéria são caracterizados como fotoquímicos, foto-térmicos e fotomecânicos. A fotobioestimulação baseia-se no nível mais sutil de interação da luz com tecidos, em que o fóton transmite sua energia a um composto fotossensível.⁴⁻¹⁷ Pressupõe-se que a luz *laser* conduza a alterações conformacionais na estrutura dos citocromos dos hepatócitos, de modo que haveria um incremento na produção de ATP, expressando um aumento no metabolismo energético de fígado de ratos hepatectomizados.^{16,20} Foi demonstrado que a luz *laser*, tanto de alta quanto baixa potência, tem a capacidade de elevar o índice mitótico e função mitocondrial no remanescente hepático após ressecções parciais em ratos não cirróticos. Relatou-se que o índice mitótico se eleva de 15-20% nas hepatecto-

mias sem aplicação de laser, para 50-55%, quando sucedidas de irradiação.^{6,7,16,20}

Karu²¹ teoriza que a mitocôndria contém fotorreceptores e que a absorção de luz pelos componentes da cadeia respiratória causaria ativação desta, culminando com a produção de energia celular (ATP). Entretanto, os locais de ação específicos do laser na célula não estão ainda estabelecidos, havendo muitas questões no referente à sua base ultraestrutural.^{22,23}

Novos estudos poderão dar, literalmente, luz nova aos conhecimentos existentes. Em projeto recentemente desenhado em nosso grupo, é intenção avaliar o efeito da luz laser sobre o fígado em condições hipotérmicas ex-situ, sem contato com o corpo do hospedeiro. Desta forma, o fígado remanescente após hepatectomia de 70% e privado dos fatores hepatotróficos, receberia da luz laser uma influência estimulatória ou inibitória? Fato é que, estimulando ou inibindo um crescimento já detectado mas ainda não publicado, novas perguntas serão geradas para o estabelecimento de novos estudos. A mitologia aponta, em sua essência, para um caminho, entretanto deve haver muita luz em vários túneis que necessitarão ser abertos pra atingirmos nossas metas e objetivos. E essa é a idéia.

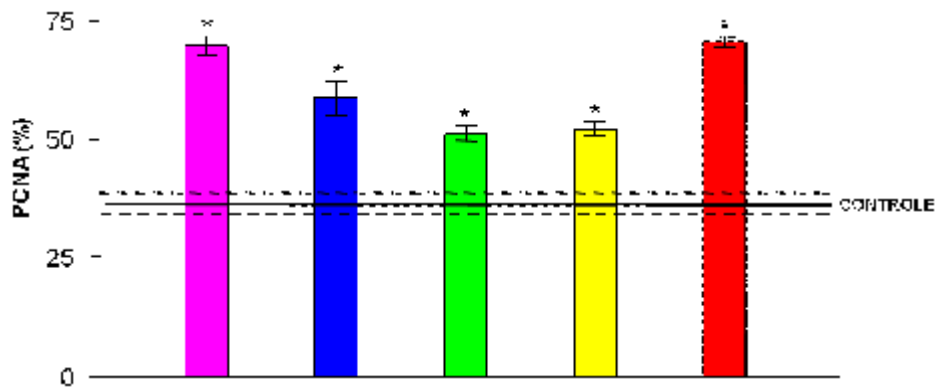


Figura 3: Regeneração hepática em resposta à estimulação do laser nos respectivos comprimentos de onda de luz visível.⁷

Referências

1. Melo CA, Lima AL, Brasil IR, Castro e Silva O Jr, Magalhães DV, Marcassa LG, Bagnato VS. Characterization of light penetration in rat tissues. *J Clin Laser Med Surg.* 2001; 19:175-9.
2. Bagnato VS, Kurachi C, Ferreira J, Sankarankutty AK, Zucoloto S, de Castro e Silva O. New photonic technologies for the treatment and diagnosis of hepatic diseases: an overview of the experimental work performed in collaboration, between Physics Institute of São Carlos and Ribeirão Preto Faculty of Medicine, *Acta Cir Bras.* 2006;21:3-11.
3. Oliveira AF, Silva TC, Sankarankutty AK, Pacheco EG, Ferreira J, Bagnato VS, Zucoloto S, Silva OdeC. The effect of laser on remanent liver tissue after 90% hepatectomy in rats. *Acta Cir Bras.* 2006;21:29-32.
4. Bagnato VS, Kurachi C, Castro e Silva O. New perspectives for optical techniques in diagnostic and treatment of hepatic diseases. *Acta Cir Bras.* 2010;25:214-6.
5. Melo GB, Silva RL, Melo VA, Lima So, Antonioli AR, Castro e Silva T, Marcassa LG, Bagnato VS, Zucoloto S, Ramalho LN, Ramalho FS, Castro e Silva O Jr. Enhancement of liver regeneration by the association of *Hyptis pectinata* with laser therapy. *Dig Dis Sci.* 2005;50:949-54.
6. Castro e Silva Júnior O, Zucoloto S, Bagnato VS, Marcassa LG, Menegazzo LAG, Granato RG. Laser enhancement in hepatic regeneration for partially hepatectomized rats. *Lasers Surg Med.* 2001;29:73-7.
7. Castro e Silva O Jr, Zucoloto S, Marcassa LG, Marcassa J, Kurachi C, Melo CA, Ramalho FS, Ramalho LN, Bagnato VS. Spectral response for enhancement in hepatic regeneration for hepatectomized rats. *Lasers Surg Med.* 2003; 32: 50-3.
8. Fausto N. Liver regeneration. *J Hepatol.* 2000;32:19-31.
9. Mortensen KE, Revhaug A. Liver regeneration in surgical animal models - A historical perspective and clinical implications. *Eur Surg Res.* 2011;46:1-18.
10. Miyaoka Y, Miyajima A. To divide or not to divide: revisiting liver regeneration. *Cell Div. (Lond.).* 2013; 8:1-12.
11. Yuan Q, Loya K, Rani B, Mobus S, Balakrishnan A, Lamle J, Cathomen T, et al. MicroRNA-221 overexpression accelerates hepatocyte proliferation during liver regeneration. *Hepatology.* 2013; 57: 299-310.
12. Simpson GEC, Finckh ES. Pattern of regeneration of rat liver after repeated partial hepatectomies. *J Pathol Bacteriol.* 1963;86:361-70.
13. Hesíodo. *Teogonia / Os trabalhos e dias.* Tradução de Pinheiro AE, Ferreira JR. Lisboa: Imprensa Nacional, 2005.
14. Overturf K, Al-Dhalimy M, Finegold M, Grompe M. The repopulation potential of hepatocyte populations differing in size and prior mitotic expansion. *Am J Pathol.* 1999;155:2135-43.
15. Ferraz RC, Ferreira J, Menezes PF, Sibata CH, Castro e Silva O Jr, Bagnato VS. Determination of threshold dose of photodynamic therapy to measure superficial necrosis. *Photomed Laser Surg.* 2009;27:93-9.
16. Castro e Silva O, Prozillo LC, Potenciano O, Mucillo G, Zucoloto S. The Effect Of Low-Energy He-Ne Laser Irradiation On Liver Regeneration. *Res Sur.* 1991;3:192-3.
17. Castro e Silva O, O S J, Ramalho LZ, Zílio S, Bagnato VS, Granato RG, et al. Aspectos Basicos da Regeneracao Hepatica e O Papel da Luz Laser e Convencional Como Agentes Estimulantes. *Acta Cir Bras.* 1996;11:14-6.
18. Melo GB, Silva RL, Melo VA, Lima SO, Antonioli AR, Castro e Silva T, et al. Enhancement of liver regeneration by the association of *Hyptis pectinata* with laser therapy. *Dig Dis Sci.* 2005; 50:949-54.
19. Mester E, Mester AF, Mester A. The biomedical effects of LASER application. *Lasers Surg Med.* 1985; 5:31-9.
20. Lima AALA. Efeito da irradiação laser sobre o fígado de ratos cirróticos submetidos à hepatectomia parcial. Ribeirão Preto, 2001. 73p [Tese de Mestrado]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
21. Karu T. Photobiology of low-power laser effects. *Health Phys.* 1989;56:691-704.
22. Baxter GD. *Therapeutic Lasers: Theory and practice.* Churchill Livingstone Inc., 1994.
23. Castro e Silva O, Menegazzo LAG, Granato RG, Bagnato VS, Zílio S, Zucoloto S. Luz Laser e Tecidos Biológicos. Da Experimentação à Aplicação Clínica. *Estudo Atual e Perspectivas.* *Acta Cir Bras.* 1997; 12: 34-6.