

Oxigenoterapia hiperbárica e regeneração hepática¹

Eduardo Curvello Tolentino² Omar Ferez⁴ Gustavo Ribeiro de Oliveira² Fernando Silva Ramalho⁴
Leandra Naira Zambelli Ramalho³ Sérgio Zucoloto³ Orlando de Castro e Silva Jr⁴

INTRODUÇÃO

O fígado é o único órgão de mamíferos capaz de regenerar. Embora este fenômeno não seja verdadeiramente uma “regeneração”, mas sim hipertrofia e hiperplasia do tecido remanescente até que toda massa hepática seja restabelecida, nenhum outro órgão possui esta capacidade de, instantaneamente, sair da condição de não proliferação celular para o estado de rápido crescimento, utilizando a hiperplasia (aumento do número de células) e a hipertrofia (aumento do tamanho das células). Desta forma, o fígado constitui-se num modelo atrativo para os estudos sobre o controle do crescimento celular.^{1,3}

O fígado está envolvido em aproximadamente 5000 funções, recebe dois suprimentos sanguíneos distintos, e é composto por 5 tipos celulares diferentes arranjados sobre um complexo arcabouço extracelular. Devido ao elevado grau de diferenciação, o hepatócito é uma célula que raramente se divide. Em ratos, somente um hepatócito, entre cerca de 20.000, pode estar se dividindo a qualquer momento. Durante a vida adulta, o hepatócito divide-se somente uma, duas ou talvez nenhuma vez. Contudo, sua capacidade de replicação não é perdida.^{1,2}

Recentes estudos têm demonstrado que a capacidade regenerativa hepática é quase ilimitada. Em trabalhos utilizando transplantes seriados de clones de hepatócitos em camundongos, observou-se que um único hepatócito foi capaz de sofrer 69 divisões celulares sucessivas, originando $5,9 \times 10^{29}$ células. Considerando que o fígado do animal possui potencial cerca de 8×10 células, pode-se concluir que um único hepatócito possui potencial clonogênico para produzir 7×10^{12} fígados, potencial semelhante ao das células progenitoras hematopoéticas. Esse achado é deveras inesperado, dada a elevada ploidia e a tamanha complexidade das funções desempenhadas pelos hepatócitos.^{1,2}

A hepatectomia parcial (HP) descrita por Higgins e Anderson (1931)⁴ constitui-se em um dos melhores modelos para o estudo de regeneração hepática. A HP consiste na ressecção dos lobos lateral esquerdo e mediano (lobos anteriores), os

quais constituem aproximadamente 67% da massa hepática total. Permanecem intactos os lobos lateral direito e caudato (lobos posteriores), que correspondem respectivamente a 24 e 9% da massa hepática total. Comparando-se a outros métodos, a HP constitui-se no procedimento mais utilizado, visto não induzir reação inflamatória ou lesão tecidual, além de permitir a definição precisa do início do estímulo regenerativo.

Usando este modelo, numerosos estudos relatam que após a hepatectomia 2/3 em ratos, restauração completa da massa hepática ocorre em uma semana aproximadamente, sendo que em torno de 50% desta etapa acontece nas primeiras 48 h.

Apesar de já ser conhecido muitos passos desta complexa cascata de regeneração, incluindo o aparecimento de fatores de crescimento, produção de citocinas e resposta gênica precoce, muitas perguntas ainda não foram respondidas. O melhor entendimento dos mecanismos que controlam o crescimento das células hepáticas tem

aplicação óbvia no tratamento das doenças humanas. A recuperação do fígado a partir de um dano tecidual, seja ele fulminante, produzido por uma toxina ou infecção viral, seja ele gradual por uma hepatite crônica, é uma batalha entre os fatores de lesão e os fatores de reparo. Os métodos que estimulam a regeneração hepática poderão contribuir significativamente para os casos de insuficiência hepática fulminante, nas grandes ressecções hepáticas (sobretudo em fígados cirróticos), e em pós-operatório de transplante hepático.

Paralelamente, a oxigenação hiperbárica (OHB) é um método terapêutico que vem se desenvolvendo muito e é baseado na inalação de oxigênio 100% sob pressão em câmaras hiperbáricas, habitualmente entre 2 e 3 atmosferas.⁵⁻⁹

Apresenta indicações precisas para estimular a cicatrização de feridas e o crescimento celular. No Brasil, as indicações foram regulamentadas pelo Conselho Federal de Medicina, mediante resolução CFM 1.457/95, descritas na tabela 1.

Tabela 1 – Indicações para oxigenoterapia hiperbárica

- Embolia gasosa
- Doença descompressiva
- Embolia traumática pelo ar
- Gangrena gasosa
- Síndrome de Fournier
- Infecções necrotizantes de partes moles: celulites, fascíte e miosites
- Vasculites agudas de etiologia alérgica, medicamentosa ou por toxinas biológicas (aracnídeos, ofídios e insetos)
- Lesões por radiação: radiodermite, osteorradionecrose e lesões actínicas de mucosas
- Anemia aguda, nos casos de impossibilidade de transfusão sanguínea
- Isquemias traumáticas agudas: lesão por esmagamento, síndrome compartimental, reimplante de extremidade amputada
- Queimaduras térmicas ou elétricas
- Lesões refratárias: úlceras de pele, pé diabético, escaras de decúbito, úlceras por vasculites auto-imunes, deiscências de sutura
- Retalhos ou enxertos comprometidos

A OHB atua basicamente por dois fatores físicos relacionados ao ambiente hiperbárico: os efeitos mecânicos da pressão e ao aumento da oxigenação nos tecidos. Os benefícios da oxigenoterapia hiperbárica são derivados dos

efeitos fisiológicos e farmacológicos do oxigênio em altas doses, que por sua vez são parcialmente conhecidos. Na tabela 2 estão resumidos alguns dos principais efeitos sistêmicos conhecidos.

1. Investigação realizada nos Departamentos de Cirurgia e Anatomia e Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto –USP
2. Pós- Graduandos do Departamento de Cirurgia e Anatomia
3. Docente do Departamento de Patologia
4. Docente do Departamento de Cirurgia e Anatomia

Tabela 2 – Efeitos sistêmicos da OHB

Sistema respiratório	<ul style="list-style-type: none">● Depressão da atividade dos receptores carotídeos e aórticos● Hipoventilação inicial seguida de período de hiperventilação● Lavagem de nitrogênio facilitando o aparecimento de áreas de colapso alveolar● Aumento no conteúdo arterial de oxigênio
Sistema cardiovascular	<ul style="list-style-type: none">● Bradicardia● Diminuição do débito cardíaco● Vasoconstrição periférica e aumento na resistência vascular sistêmica
Sistema nervoso	<ul style="list-style-type: none">● Decréscimo no fluxo sanguíneo cerebral● Melhora da função dos neurônios, em caso de haver isquemia e reperfusão
Sistema hematológico	<ul style="list-style-type: none">● Aumento na elasticidade dos glóbulos vermelhos● Redução na agregação plaquetária● Aumento da atividade de neutrófilos
Sistemas renal e metabólico	<ul style="list-style-type: none">● Diminuição do fluxo plasmático renal● Aumento da produção de radicais livres● Diminuição da produção de lactato, nos estados de hipoxia

Perspectivas com relação à oxigenoterapia hiperbárica e a regeneração hepática

Na área da hepatologia poucos trabalhos são encontrados na literatura. Inicialmente, a OHB foi descrita para a preservação de enxertos hepáticos, em 1968.⁵

Recentemente, alguns autores aprofundaram-se no estudo dos efeitos e da utilização da OHB em outros campos da hepatologia. Burk *e col*⁶ tratou um grupo de ratos com 2 atm de oxigênio por 6 horas após a administração de CCl intragástrico e observou um aumento na sobrevida de 31% para 96%. Este autor, baseado em seus achados, conclui que a oxigenoterapia hiperbárica deva ser utilizada o mais precoce possível em todos os casos de intoxicação por CCl em humanos.

Mazariegos *e col*. em 1999,⁷ publicou estudo comparando a evolução de crianças submetidas a transplante de fígado que evoluíram com trombose precoce da artéria hepática (TAH). Neste trabalho o autor comparou 14 casos de TAH que ocorreram entre 1989 e 1994 (grupo controle), com 17 casos de TAH que ocorreram entre 1994 e 1998 os quais foram submetidos a oxigenoterapia hiperbárica iniciada nas primeiras 24 horas do diagnóstico. O Grupo de Mazariegos observou que não houve diferença significativa na sobrevida e na taxa de retransplante. Porém, os casos que necessitaram retransplante, foram realizados mais tardiamente e em condições semi-eletivas no grupo tratado com OHB ($p < 0,05$). Isto poderia explicar a mortalidade zero neste grupo quando submetido a retransplante contra 2 óbitos dos pacientes submetidos a retransplante que não receberam OHB.

Uwagawa *e col*. em 2001⁸ comparou, em estudo experimental, o efeito da oxigenoterapia hiperbárica em ratos submetidos a ligadura do ramo direito da veia porta, simulando a técnica de embolização pré-operatória da veia porta. O autor observou aumento significativo dos níveis séricos de fator de crescimento de hepatócito (HGF), aumento na proliferação celular e hipertrofia compensatória nos segmentos hepáticos não ligados do grupo que recebeu OHB.

Desta forma, a oxigenoterapia hiperbárica surge como mais uma ferramenta para o tratamento das doenças hepáticas. É necessário, no entanto, trabalhos experimentais e clínicos para ampliar os conhecimentos existentes nesta área. Neste sentido, resultado preliminar de estudo sobre o efeito da oxigenoterapia hiperbárica na regeneração hepática, realizado em nosso laboratório, revelou aumento de aproximadamente 50% da regeneração hepática, avaliada pelo método do PCNA.

Referências

1. Michalopolus GK, Defrances MC. Liver regeneration. *Science*, 1997; 276:60-6
2. Fausto N. Liver regeneration. *J Hepatology*, 2000; 32:19-31.
3. Castro e Silva JR O, Ceneviva R, Franco CFF, Piccinato MANC, Roselino JES, Potenciano O, Zucoloto. S. Impaired liver regeneration in extrahepatic cholestatic rats. *Res Surg*, 1992; 4: 32-4.
4. Higgins GM, Anderson RM. Experimental pathology of the liver: I. Restoration of the

liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol* 1931; 12: 186- 202.

5. Brettsneider L, Daloz PM, Huguet C, Porter KA, Groth CG, Hutchison DE, Starrlz TE. The use of combined preservation techniques for extended storage of orthotopic liver homografts. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 126:263-26.
6. Burk RF, Reiter R, Lane JM. Hyperbaric oxygen protection against carbon tetrachloride hypertoxicity in the rat. *Gastroenterology* 1986; 90: 812-18.
7. Mazariegos GV, O'Toole K, Miele LA, Dvorchik I, Meza M, Briassoulis G, Arzate J, Osorio G, Fung JJ, Reyes J. Hyperbaric oxygen therapy for hepatic artery thrombosis after liver transplantation in children. *Liver Transplantation and Surgery* 1999 5; 429-36.
8. Uwagawa T, Unemura Y, Yamasaki Y. Hyperbaric oxygenation after portal vein embolization for regeneration of the predicted remnant liver. *J Surg Res* 2001; 100:63-8.
9. Chen MF, Chen HM, Ueng SW, Shyr MH. Hyperbaric oxygen pretreatment attenuates hepatic reperfusion injury. *Liver* 1998; 18:110-16.

Correspondence to:

Orlando Castro-e-Silva Jr
Rua Campos Salles 890, 9 andar
Cep: 14015-110
Centro, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.
55 16 602 2871/ 55 16 6100626
Email: orlandocsj@hotmail.com
Apoio FAPESP/CNPq