

Artigo de revisão

Pâmela Thaís Carvalho Lima¹, Selma Maria Santos Moura¹, Maria Gabrielly de Alcântara Oliveira¹

Mecanismos que modulam a regeneração hepática – Revisão de Literatura

Mechanisms that modulate liver regeneration – Literature Review

ABSTRACT

Tissue regeneration is a process by which cells remaining from an injured organ proliferate to compensate for lost cells. This is a field of science that has been the focus of intense research by scientists. As it has great regenerative potential, the liver is the object of study for the development of new therapies, drugs or surgical techniques that improve this regeneration potential. The present study aimed to compile existing publications on liver tissue regeneration to understand the mechanisms that modulate it, in order to condense the available and most up-to-date knowledge on the subject studied through a narrative review of the literature. This review was carried out using the advanced search tool in the scientific platforms PubMed, Biblioteca Online Scielo and Science Direct, following the steps of: pre-selection by topic, reading titles and abstracts and full reading of articles obtained for inclusion or exclusion. at work. Partial hepatectomy is shown to be the main methodology applied in research using animal models, and the use of some substances, drugs and pharmaco-nutrients after this procedure can influence liver regeneration. Liver regeneration is not yet a completely known phenomenon, and further research is needed in this area in order to better understand the mechanisms involved in using them in situations associated with organ pathologies

RESUMO

A regeneração de tecidos é um processo pelo qual células remanescentes de um órgão lesionado se proliferam para compensar as células perdidas. Este é um campo da ciência que tem sido foco de intensa pesquisa por cientistas. Por ser detentor de grande potencial regenerativo, o fígado é objeto de estudo para o desenvolvimento de novas terapias, drogas ou técnicas cirúrgicas que aprimorem esse potencial de regeneração. O presente estudo teve como objetivo compilar as publicações existentes sobre a regeneração do tecido hepático para compreender os mecanismos que a modulam, com a finalidade de condensar o conhecimento disponível e mais atualizado a respeito do tema estudado através de uma revisão narrativa de literatura. Esta revisão foi realizada utilizando a ferramenta de pesquisa avançada de busca nas plataformas científicas PubMed, Biblioteca Online Scielo e Science Direct, seguindo as etapas de: pré-seleção por tema, leitura de títulos e resumos e leitura completa dos artigos obtidos para inclusão ou exclusão no trabalho. A hepatectomia parcial se mostra ser a principal metodologia aplicada em pesquisa utilizando modelos animais, e o uso de algumas substâncias, fármacos e fármaco-nutrientes após esse procedimento podem influenciar na regeneração do fígado. A regeneração hepática ainda não é um fenômeno completamente conhecido, sendo necessário novas pesquisas nesta área com a finalidade de entender melhor os mecanismos envolvidos e utilizá-los em situações associadas as patologias do órgão.

¹. Universidade Federal do Piauí

KEYWORDS

Hepatectomy; Hepatocyte; Regeneration
PALAVRAS - CHAVE
Hepatectomia; Hepatócito; Regeneração.

AUTOR CORRESPONDENTE:

Maria Gabrielly de Alcântara Oliveira.
m.g.a.o159@gmail.com

Universidade Federal do Piauí, Campus Ministro Petrônio Portella. Ininga, 64059-550, Teresina, Piauí, Brasil.

Submetido em: 03/06/2022

Aceito em: 12/09/2022

INTRODUÇÃO

O fígado é a maior glândula do corpo humano, pesa aproximadamente 1500g e está situado profundamente às 7^a – 11^a costelas logo abaixo do músculo diafragma. Está localizado principalmente no quadrante superior direito do abdome, ocupando a maior parte do hipocôndrio direito e do epigástrico, estendendo-se até o hipocôndrio esquerdo (MOORE e DALLEY, 2012). Anatomicamente, o fígado possui duas faces, a diafragmática e a visceral. A primeira, em relação ao músculo diafragma, é coberta pelo peritônio visceral, exceto na área nua do fígado, esta face é dividida pelo ligamento falciforme em dois lobos: direito e esquerdo. A outra, a face visceral, também é coberta por peritônio, exceto na fossa que contém a vesícula biliar e no hilo hepático, uma fenda transversal que aloja o pedículo hepático. Esta face possui muitas fissuras e impressões resultantes do contato com outros órgãos abdominais como estômago, duodeno, intestino grosso, rim e está dividida em quatro lobos: direito, esquerdo, quadrado e caudado (MOORE e DALLEY, 2012).

Por sua constituição celular, características anatômicas e suprimento sanguíneo, o fígado realiza funções essenciais para a manutenção da homeostasia orgânica, como participação da regulação endócrina e do volume de sangue, realização do metabolismo, armazenamento de macronutrientes e envolvimento nas respostas imunes (MOORE e DALLEY, 2012 e RUSSO et al., 2019).

Devido à exposição frequente a toxinas, patógenos, doenças ou injúrias nos tecidos pelos mais diversos motivos, o processo de regeneração é vital para a sobrevivência dos organismos multicelulares. O fígado como um órgão multifuncional e essencial para a vida é descrito como possuidor de grande potencial regenerativo, após remoção de até dois terços do órgão, o tecido hepático volta a se regenerar até 100% do seu tamanho original (BANGRU e KALSOTRA, 2020). Também, estudos realizados por Higgins e Anderson (1931) mostraram o potencial regenerativo do fígado, no qual sua recuperação é viável mesmo com a remoção de até 70% da massa hepática total.

A fim de elucidar os mecanismos que permitem o fígado apresentar tal característica, além da sua importância e de seu grande potencial regenerativo, o objetivo deste trabalho é compilar as publicações existentes sobre a regeneração do tecido hepático para compreender os mecanismos que a modulam, com a finalidade de condensar o conhecimento disponível e mais atualizado a respeito do tema estudado através de uma revisão narrativa de literatura.

DESENVOLVIMENTO

Artigos Incluídos

Para a produção da presente revisão, foram realizadas buscas nas plataformas científicas online: PubMed, Biblioteca Online Scielo e Science Direct. Os estudos selecionados da busca foram publicados entre o período de Abril de 2012 a Abril de 2022. Esta revisão narrativa de literatura foi realizada seguindo três etapas: a primeira se deu pela pesquisa de estudos publicados nas plataformas

supracitadas, utilizando-se o seguinte descritor de busca: “Regeneração” E “Fígado” OU “tecido hepático”.

Na segunda etapa procedeu-se a leitura dos títulos e resumos das publicações, considerando sua relevância e contribuição. Por fim, na terceira etapa da seleção dos artigos foi realizada a leitura completa e análise qualitativa dos estudos, a fim de incluir ou excluí-los neste trabalho. A inclusão dos artigos seguiu os seguintes critérios de inclusão (CI) e critérios de exclusão (CE):

CI-1 – Estudos publicados que versam sobre o tema: regeneração do fígado e todo o mecanismo celular e molecular envolvido.

CI-2 – Artigos resultado de experimentos em modelos animais e observações em humanos submetidos a algum tipo de procedimento, acerca da regeneração do tecido hepático e suas limitações.

CI-3 – Estudos publicados sobre a ação de fármacos, técnicas e procedimentos cirúrgicos na melhora do desempenho na recuperação do tecido hepático.

CE-1 – Trabalhos que não contribuem para o tema.

CE-2 – Outras revisões de bibliografia.

CE-3 – Duplicatas dos estudos encontrados nas plataformas.

Os estudos referenciados e incluídos neste trabalho falam sobre a regeneração do fígado e compreendem testes em modelos animais, experimentos ou observações em humanos submetidos a algum tipo de procedimento, incluindo fármacos que podem melhorar a recuperação do tecido hepático bem como todo o mecanismo celular e molecular envolvido em tal fenômeno e as limitações da capacidade regenerativa do órgão.

A pesquisa resultou na inclusão e análise de 17 estudos no total, publicados em língua portuguesa ou inglesa, onde 10 publicações foram obtidas pela pesquisa na plataforma Scielo e 7 no PubMed (Tabela 1). Já na plataforma Science Direct não foram encontrados artigos relevantes para inclusão neste trabalho.

Natureza do estudo	Título	Base de Dados	Autor
Observações em Modelo Animal	Influência do cólon na regeneração do fígado de ratos submetidos à hepatectomia e colectomia	Scielo	Moreira; Azevedo; Oliveira; Medeiros, 2017
	Avaliação celular e funcional do fígado estimulada por laser de baixa potência no transoperatório	Scielo	Godoy <i>et al.</i> , 2017
	Efeito da transecção do parênquima hepático associada ou não à ligadura contralateral da veia porta na regeneração hepática	Scielo	Wiederkehr <i>et al.</i> , 2017
	Ação do Ácido Tranexâmico na regeneração hepática após hepatectomia parcial: modelo experimental em ratos	Scielo	Sobral <i>et al.</i> , 2016
	Avaliação da regeneração hepática com dieta suplementada com ácidos graxos ômega-3: estudo experimental em ratos	Scielo	Silva <i>et al.</i> , 2015
	Efeito do sirolimo na regeneração hepática induzida por hepatectomia no rato	Scielo	Toderke; Baretta; Gama Filho; Matias, 2014
	Avaliação da regeneração hepática com modulação pelo pré-condicionamento isquêmico após isquemia e reperfusão e hepatectomia parcial	Scielo	Salomão <i>et al.</i> , 2012
	Efeito proliferativo do extrato aquoso da <i>Hyptis fruticosa</i> na regeneração hepática após hepatectomia parcial em ratos	Scielo	Lima <i>et al.</i> , 2012
Observações em Humanos	Ligadura da veia porta associada à bipartição do fígado para hepatectomia em dois estágios (ALPPS): Experiência Brasileira	Scielo	Torres <i>et al.</i> , 2013
	Ressecção de metastases hepáticas em dois estágios e reconstrução da veia cava suprarrenal	Scielo	Nicoluzzi, 2012
Revisão de Literatura	Cell-Based Regeneration and treatment of liver diseases	PubMed	Hofmann <i>et al.</i> , 2021
	Epithelial Plasticity during liver injury and regeneration	PubMed	Gadd; Aleksieva; Forbes, 2020
	Cellular and molecular basis of liver regeneration	PubMed	Bangru; Kalsotra, 2019
	Immune cells in liver regeneration	PubMed	Li; Hua, 2017
	Hepatostat: Liver regeneration and normal liver tissue maintenance	PubMed	Michalopoulos, 2016
	Liver regeneration - mechanisms and models to clinical application	PubMed	Forbes; Newsome, 2016
	Regulation of microRNAs and their role in liver development, regeneration and disease	PubMed	Finch; Marquardt; Yeoh; Callus, 2014

Tabela 1- Artigos incluídos a partir da pesquisa nas bases de dados. Dados da pesquisa, 2022.

Injúrias crônicas ao fígado levam a perda da capacidade regenerativa

Apesar do grande potencial regenerativo do fígado, diferenças na regeneração do tecido hepático podem ser observadas de acordo com a natureza da lesão. Quando a perda de hepatócitos ocorre por uma lesão aguda há estímulo para que haja proliferação dessas células e o órgão retome 100% do seu volume inicial, sem perda de função. Sendo assim, quando o fígado passa por uma regeneração normal, devido a hepatectomia parcial ou danos teciduais moderados, seus hepatócitos são estimulados para que entrem em mitose (Figura 1) e as células biliares epiteliais se mostraram importantes contribuintes para a regeneração hepática, estimulando a mitose e diferenciação em hepatócitos (HOFFMAN et al., 2021).

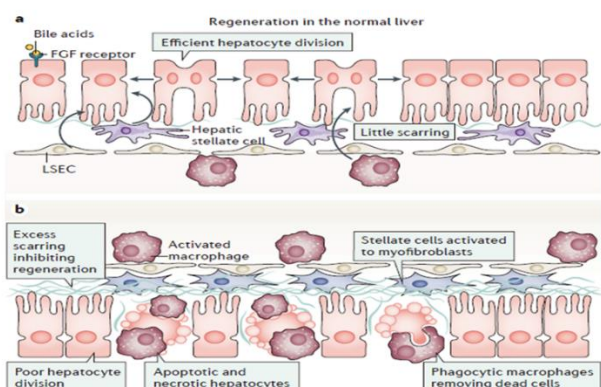


Figura 1- Esquema da regeneração hepática normal e anormal. Fonte: Forbes, S. J.; NEWSOME, P. N. Liver regeneration – mechanisms and models to clinical application. 2016.

Já quando o fígado sofre com lesões crônicas, este perde sua capacidade regenerativa ao longo do tempo (MICHALOPOULOS, 2017). Tais lesões, são frequentemente consequências de infecções virais ou são resultado do uso de bebidas alcoólicas em excesso e drogas levando a injúrias graves do tecido hepático. Tendo em vista que a inflamação crônica e as agressões frequentes ao tecido hepático impedem progressivamente a regeneração das células do órgão e a circulação sanguínea, o que resulta na substituição do tecido hepático por nódulos e cicatrizes teciduais (fibrose) e cirrose, caracterizada pela inflamação crônica, formação de fibrose e nódulos, podendo levar o órgão a falência (FINCH, MARQUARDT, YEOH e CALLUS, 2014).

Neste contexto, injúrias frequentes ao tecido hepático por infecções virais ou exposição a hepatotoxinas como drogas e álcool, podem sobrecarregar o aparato celular de desintoxicação do fígado, causando a morte celular. Para evitar que o órgão reduza sua função, os hepatócitos remanescentes liberam sinais que promovem a sua proliferação e diferenciação para recuperar o parênquima funcional (BANGRU e KALSOTRA, 2020). Contudo, os hepatócitos do fígado que sofrem com inflamações ou danos crônicos tornam-se cada vez mais senescentes e incapazes de se dividirem de maneira eficaz, logo, as células estreladas hepáticas são ativadas para que os miofibroblastos entrem em ação e cicatrizem o tecido, e a fibrose excessiva leva a

inibição da regeneração (FORBES e NEWSOME, 2016; GADD, ALEKSIEVA e FORBES, 2020).

Estudos de hepatectomia e regeneração hepática

A hepatectomia é a remoção (ressecção) parcial do tecido hepático, sendo um dos principais estímulos à regeneração, visto que o fígado pós-hepatectomia apresenta um espectro de regeneração que raramente se encontra em fígados saudáveis (WIEDERKEHR et al., 2017). Segundo estes autores, após a ressecção, o fígado residual desenvolve-se e estabelece um estado de hiperplasia com alta proliferação de hepatócitos, células endoteliais e células de Kupffer. Diante deste fato, a hepatectomia é uma técnica cirúrgica utilizada na pesquisa científica que envolve o estímulo à regeneração do tecido hepático. Também a hepatectomia associada à ligadura contralateral da veia porta, mantendo-a pérvia para tornar o funcionamento do fígado viável constitui um método utilizado para estimular a regeneração do órgão. Neste caso, Wiederkehr et al. (2017) realizaram um experimento em suínos e observaram que esta técnica promoveu estímulo na regeneração hepática dos animais experimentais utilizados, além de que, os resultados do grupo que utilizou esse método comparado ao controle tiveram maior grau de renovação tecidual após avaliações histológicas e imunohistoquímicas.

Técnicas cirúrgicas associadas são frequentemente adotadas, em humanos, a técnica de ligadura da veia porta associada a bipartição do fígado para hepatectomia em dois estágios induz rápida hipertrofia do fígado, evitando insuficiência hepática, entretanto, ainda apresenta elevada morbidade e mortalidade (TORRES et al., 2013).

Já a ressecção de segmentos do fígado no tratamento de lesões hepáticas é um procedimento bastante utilizado e de grande importância para o controle do sangramento através da exclusão total ou parcial do fluxo sanguíneo. Salomão et al. (2012) observaram que a regeneração hepática com modulação pelo pré-condicionamento isquêmico após isquemia e reperfusão na hepatectomia parcial diminuiu a lesão hepática mas não influenciou em uma melhor regeneração do tecido após a lesão de isquemia e reperfusão.

No entanto, a regeneração do fígado é um processo complexo que também envolve a cooperação de diversas células imunes, sendo estas, indispensáveis para a regeneração normal do fígado após hepatectomia. Entre estas células, os macrófagos produzem interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), responsáveis por iniciar o processo de regeneração após hepatectomia, entretanto, também há participação das células dendríticas e células natural killers que funcionam como inibidoras na regeneração do órgão (LI e HUA, 2017).

Condições sistêmicas e técnicas que estimulam a regeneração hepática

Outras patologias não associadas ao fígado podem influenciar a lesões no tecido hepático, como é o caso do câncer colorretal cujos pacientes podem desenvolver metástases hepáticas no decurso da doença (LUPINACCI et al., 2013), e este fato impulsionou estudos a respeito da participação do cólon na regeneração hepática. Segundo Moreira et al. (2017), ao realizarem um estudo utilizando dois grupos de ratos Wistar, onde o primeiro foi submetido a hepatectomia 70% + colectomia (Grupo HC) e o segundo grupo sofreu apenas a hepatectomia 70% (Grupo H), foi demonstrado que o grupo HC apresentava maior valor das

dosagens do fator de crescimento de hepatócitos (HGF) e do fator de crescimento transformador- α (TFG- α), assim como maior taxa de regeneração hepática ($52,7\pm 16,32$) quando comparado ao grupo H, que manifestou uma taxa de regeneração menor ($18,8\pm 8,90$).

Também, estudos mostraram que pacientes com tumores hepáticos ditos irrissecáveis, quando submetidos à hepatectomia em dois estágios, podem ter uma sobrevida em cinco anos comparável a pacientes que de início foram considerados ressecáveis, entretanto, ainda é uma técnica cirúrgica pouco empregada (NICOLUZZI, 2012).

Fármacos podem estimular a regeneração do fígado

Algumas substâncias, fármacos e fármaco-nutrientes podem influenciar na regeneração hepática após hepatectomia. Lima et al. (2012) administraram 100mg/kg/dia do extrato aquoso das folhas de *Hyptis fruticosa* em ratos que sofreram hepatectomia e observaram que esta substância estimulou significativamente a regeneração hepática dos animais.

Já os resultados de estudos realizados por Silva et al. (2015) avaliaram a regeneração hepática de ratos com dieta suplementada com ômega-3, e concluíram que a administração deste nutriente em ratos submetidos à hepatectomia de 60% não desempenhou nenhum papel expressivo no processo de regeneração hepática.

Sobral et al. (2016) propuseram o estudo do ácido tranexâmico na regeneração hepática após a hepatectomia realizada experimentalmente em ratos e demonstraram que este fármaco foi promissor ao estimular a regeneração do órgão em um período de observação mais tardio.

Já o sirolino, um potente imunossupressor proposto como terapêutica após transplantes hepáticos para controlar a rejeição do órgão, não teve eficiência na taxa regenerativa do tecido de acordo com os estudos sobre a regeneração hepática induzida por hepatectomia realizados por Toderke et al. (2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A regeneração do tecido hepático é bem descrita e validada em sistemas de pesquisa que usam modelos animais como ratos. Os estudos incluídos nesta revisão demonstram que a indução da regeneração do fígado pela hepatectomia parcial, associada ou não com a administração de drogas, nutrafármacos, terapias ou novas técnicas cirúrgicas, sugere ser a metodologia de pesquisa mais utilizada nos experimentos com modelos animais que permite a observação dos mecanismos celulares e moleculares, exibindo um panorama geral de como a regeneração do fígado acontece.

Apesar do potencial de regeneração do fígado, há limites quanto à natureza das lesões, se agudas ou crônicas, nesta última ocorre a perda de capacidade de proliferação dos hepatócitos a longo prazo.

A regeneração hepática é um assunto que ainda necessita da realização de muitos estudos para melhor ser elucidada, uma vez que compreender o mecanismo que a modula pode contribuir para o desenvolvimento de novas pesquisas e aplicações na clínica da temática.

REFERÊNCIAS

- BANGRU, S.; KALSOTRA, A. Cellular and molecular basis of liver regeneration. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 100, p. 74-87, 2020.
- FINCH, M. L., et al. Regulation of microRNAs and their role in liver development, regeneration and disease. **The international Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 54, p. 288-303, 2014.
- FORBES, S. J.; NEWSOME, P. N. Liver regeneration – mechanisms and models to clinical application. **Nature reviews: gastroenterology & hepatology**, v. 13, n. 08, p. 473-485, 2016.
- GADD, V. L.; ALEKSIEVA, N.; FORBES, S. J. Epithelial plasticity during liver injury and regeneration. **Cell Stem Cell**, v. 27, n. 04, p. 557-573, 2020.
- HIGGINS, G.M., ANDERSON, R.M. Experimental pathology of the liver: I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. **Arch Path.** 1931; 12:186-202.
- HOFFMAN, J., et al. Cell-based Regeneration and Treatment of Liver Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 19, p. 01-19, 2021.
- LI, N.; HUA, J. Immune cells in liver regeneration. **Oncotarget**, v. 8, n. 02, p. 3628-3639, 2017
- LIMA, S. O., et al. Proliferative effect of aqueous extract of *Hyptis fruticosa* on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 27, n. 01, p. 71-75, 2012.
- LUPINACCI, R. M., et al. Manejo atual das metástases hepáticas de câncer colorretal: recomendações do Clube do Fígado de São Paulo. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 40, n. 03, p. 251-260, 2013.
- MICHALOPOULOS, G. K. Hematostat: Liver Regeneration and Normal Liver Tissue Maintenance. **Hepatology**, v. 65, n. 04, p. 1384-1392, 2017.
- MOORE, KEITH L.; DALLEY, ARTHUR F. **Anatomia orientada para a clínica**. 6 ed. Rio De Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A. 1103 p., 2012.
- MOREIRA, M. C. et al. Influência do cólon na regeneração do fígado de ratos submetidos à hepatectomia e colectomia. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 44, n. 05, p. 476-481, 2017.
- NICOLUZZI, J.E. Two-stage hepatectomy for hepatic metastasis and supra renal vena cava reconstruction. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 39, p. 544-546, 2012.
- RUSSO, A. J. F. M., et al. A importância do fígado na abordagem imunológica: um relato de experiência. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 04, p. 3608-3612, 2019.
- SALOMÃO, L. S., et al. Avaliação da regeneração hepática com modulação pelo pré-condicionamento isquêmico após isquemia e reperfusão e hepatectomia parcial. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 39, n. 03, p. 211-215, 2012.
- SILVA, R. M. et al. Avaliação da regeneração hepática com dieta suplementada com ácidos graxos ômega-3: estudo experimental em ratos. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 42, n. 06, p. 393-398, 2015.
- SOBRAL, F. A., et al. Ação do ácido tranexâmico na regeneração hepática após hepatectomia parcial: modelo

experimental em ratos. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, v. 29, n. 02, p. 102-104, 2016.

TODERKE, E. L., et al. Efeito do sirolimo na regeneração hepática induzida por hepatectomia no rato. **Revista do colégio brasileiro de cirurgiões**, v. 41, n. 03, p. 203-207, 2014.

TORRES, O. J. M., et al. Ligadura da veia porta associada à bipartição do fígado para hepatectomia em dois estágios (ALPPS): Experiência Brasileira. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, v. 26, n. 01, p. 40-43, 2013.

WIEDERKEHR, H. A., et al. Efeito da transecção do parênquima hepático associada ou não à ligadura contralateral da veia portal na regeneração hepática. **Einstein**, v. 15, n. 02, p. 178-185, 2017.