

TERAPIA LASER, CICATRIZAÇÃO TECIDUAL E ANGIOGENESE

Laser therapy, tissue cicatrization and angiogenesis

Artigo de revisão

RESUMO

As radiações tipo Laser de baixa potência, com espectros de ondas eletromagnéticas situadas nas faixas entre 690 a 940 nm tornaram-se objeto de inúmeras pesquisas enfocando, em especial, a sua ação angiogênica, incremento da atividade fibroblástica e colagenogênese. As alterações resultantes da ação Laser nos processos de regeneração ainda estão em fase incipiente, e, portanto, os mecanismos de ação ainda não estão completamente esclarecidos. Este artigo tem por finalidade atualizar os estudos e resultados obtidos em pesquisas relacionadas à atuação dos Lasers de baixa intensidade nos processos que auxiliam a cicatrização tecidual, na tentativa de servir como fonte de dados para futuras investigações.

Descritores: laser; regeneração tecidual; bioefeitos.

ABSTRACT

The Laser's radiation of low power with specters of electromagnetic waves located in the bands between 690 the 940 nm became object of innumerous researches focusing, in special, its angiogenic action, increment of the fibroblastic activity and collagenogenesis. The changes that come from the Laser action in the processes of regeneration are still in a phase of being developed, therefore, the mechanisms of action are not completely clarified. The purpose of this article is to update the studies and results in the previous researches related to the performance of the Lasers of low intensity in a process that help to establish the tissue cicatrization attempting to serve as a source of data for future investigations.

Descriptors: Laser; Tissue Regeneration; Bioeffects.

José Carlos Tatmatsu Rocha ⁽¹⁾

(1) Fisioterapeuta. Mestre em Biofísica.
Professor da Universidade Federal do
Ceará (UFC)

INTRODUÇÃO

A designação Laser, na realidade, originou-se da abreviação de Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, cuja teoria é creditada ao físico Albert Einstein, que em seu artigo “Zur Quantum Theories der Strahlung”, publicado em 1916, (Apud Veçoso, 1993) utilizou o nome de emissão estimulada pela primeira vez, sendo um termo bastante peculiar para a época.⁽¹⁾

O laser é uma luz amplificada produzida por radiação eletromagnética que se manifesta como luz monocromática; enquanto a luz branca (policromática) emitida pelas lâmpadas comuns, apresenta ondas no mesmo comprimento e nas mesmas fases ondulatórias, e, portanto, somam energia.

A espessura da camada tecidual a ser atingida dependerá do tipo de laser, da potência usada e do tempo de aplicação. Assim, quando se utilizam grandes potências ou quando o laser é aplicado em frações de segundo. Kolarova, et al (1999)⁽²⁾ observaram que o poder de penetração da irradiação do laser HeNe (632 nm) poderia alcançar em torno de até dezenove milímetros de profundidade da derme.

Recebido em: 03/06/2003

Revisado em: 19/09/2003

Aceito em: 10/10/2003

LASERS DE BAIXA POTÊNCIA

A diferença entre os vários tipos de lasers é dada pelo comprimento de onda. Quanto menor o comprimento de onda, maior sua ação e poder de penetração. Os lasers podem ser contínuos ou pulsáteis. Sua potência é expressa em watts (W), variando de deciwatts a megawatts e a energia medida em joules por centímetro quadrado (J/cm^2), sendo igual à potência multiplicada pelo tempo de aplicação⁽³⁾.

A energia do laser é absorvida apenas por uma fina camada de tecido adjacente além do ponto atingido pela radiação, sendo por esta razão a recomendação atual para a aplicação de lasers de baixo poder de penetração, com comprimentos de onda entre 640 a 940nm, é que esta aplicação seja realizada de modo pontual à lesão⁽⁴⁾.

INTERAÇÃO DA LUZ COM A MATÉRIA

Embora não tenhamos uma clareza a despeito dos processos químicos estimulados pela luz ou irradiação luminosa, podemos exemplificar a fotossíntese das plantas verdes, ou seja, através da combinação de moléculas de água, dióxido de carbono e energia luminosa ocorrem reações químicas que culminam com a produção de moléculas de O_2 e água.

As radiações ionizantes incluem elétrons rápidos, prótons e nêutrons, tanto quanto fótons na frequência de raios X pesados que têm energia cinética na ordem de milhões de elétrons-volts. Quando uma partícula ionizada passa através da matéria, essa energia é dissipada ao longo da trajetória. A maioria dos processos químicos então irão ocorrer por redução e/ou oxidação.⁽⁵⁾

Em fontes luminosas comuns, a luz é produzida pela emissão espontânea da radiação, na qual os átomos e moléculas são estimulados com energia, geralmente elétrica, de tal modo que os elétrons deslocam-se para órbitas de energia superiores. No momento que tais elétrons ocupem estas órbitas, sofrem instabilidade e caem espontaneamente para níveis de energia mais baixos e com isso liberam sua energia extra em forma de fótons de luz, cujas características energéticas dependerão dos níveis de energia que o elétron excitado caiu, bem como a energia quântica é inversamente relacionada ao comprimento de onda.⁽⁶⁾

A absorção da radiação equivale à energia transportada pelo fóton, sendo esta absorção específica para comprimento de onda ⁽⁷⁾ o que determina qual o tipo de tecido irá preferencialmente absorver a radiação incidente e a profundidade de penetração desta energia.

A emissão estimulada da radiação ocorre quando um fóton incidente interage com um átomo que já está excitado e

sua energia quântica deve ser exatamente igual à diferença nos níveis de repouso e excitado do elétron.⁽⁶⁾

EFEITOS PRIMÁRIOS DA INTERAÇÃO LASER COM A MATÉRIA

Efeito Bioquímico: o laser pode provocar a liberação de substâncias pré-formadas como a histamina, serotonina e bradicinina, bem como modificar reações enzimáticas normais, tanto acelerando como retardando essas reações.⁽⁸⁾

Efeito Bioelétrico: a radiação laser proporciona aumento na produção de ATP, o que promoveria um aumento na eficiência da bomba sódio-potássio, com isso a diferença de potencial elétrico existente entre o interior e o exterior da célula é mantida com melhores resultados.⁽¹⁾

Efeito Bioenergético: defende-se que o aporte energético da radiação laser tem capacidade de normalizar o contingente energético que coexiste com o contingente físico dos indivíduos.⁽⁹⁾

PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO TECIDUAL

Nas feridas cujas bordas foram aproximadas por sutura e que não tenham sido infectadas, a cicatrização é denominada primária ou por primeira intenção e ocorre pelo seguinte mecanismo: o sangue extravasado pelo corte forma um coágulo que ocupa o espaço entre as margens da ferida. A partir do coágulo e do tecido lesado, surgem fatores quimiotáticos e vasoativos que promovem a exsudação de líquidos do sangue para as margens da lesão e assim, aproximadamente 6 horas após, é possível observar a presença de fagócitos nas margens da ferida e por volta de 24 horas, o coágulo já está invadido por essas células, com predomínio dos polimorfonucleares (PMN).⁽¹⁰⁾ Após as primeiras 48 horas, o número de PMN diminui sensivelmente, passando o exsudato a ser constituído predominantemente por macrófagos. Nesse intervalo, as células da camada basal da epiderme entram em mitose e migram sobre a superfície do coágulo, recompondo o epitélio.⁽¹¹⁾

Os fibroblastos do tecido conjuntivo das margens tornam-se ativados, proliferam, migram em direção ao coágulo em reabsorção e começam a sintetizar os componentes da matriz extracelular (MEC), que é uma rede complexa de macromoléculas secretadas (colágenos, elastina, glicoproteínas e proteoglicanas), localizadas no espaço extracelular, tendo um papel central no controle dos processos celulares básicos, como proliferação, diferenciação, migração e interações celulares. Todos esses componentes estão em íntimo contato com suas células de origem e formam um leito gelatinoso tridimensional no qual as células evoluem.⁽¹²⁾

Os colágenos são as principais proteínas da MEC perfazendo aproximadamente 25% da massa protéica total do organismo, sendo os componentes estruturais primários da MEC, tendo papel fundamental na arquitetura tecidual, na resistência dos tecidos e em uma ampla variedade de interações célula-célula e célula-matriz.⁽¹²⁾

Esses colágenos podem, ainda, ser classificados em dois tipos principais: os colágenos formadores de fibrila e os não – fibrilares. As fibrilas colagenosas da derme são híbridos dos colágenos de tipo I e II, sendo o colágeno do tipo I o mais abundante, ocorrendo em uma variedade de tecidos, fornecendo alta resistência à tensão da pele, tendões e ligamentos.⁽¹³⁾ Os não- fibrilares formam um grupo heterogêneo contendo segmentos em tríplice hélice, de comprimento variável interrompidos por um ou mais segmentos intervenientes não-helicoidais. Esse grupo inclui os colágenos das membranas basais (tipo IV), os fibrila-associados com tríplices hélices interrompidas (FACITs) e os com múltiplos domínios tríplices hélices conhecidos como multiplexinas.⁽¹⁴⁾

A quantidade de colágeno aumenta com o tempo e por volta de duas semanas suas fibras passam a predominar na matriz extracelular. O colágeno tipo I predomina em relação ao tipo III, sendo as fibras colágenas mais densas. As células fagocitárias vão desaparecendo e o tecido de granulação passa a ser constituído por um tecido conjuntivo progressivamente mais denso e menos vascularizado, situado logo abaixo da epiderme já regenerada.⁽¹²⁾

A ativação dos fibroblastos se faz por: 1) Fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), sintetizado por macrófagos e plaquetas, que induz a célula a passar das fases G0 a G1 e a expor receptores para outros fatores de crescimento; 2) Fator de crescimento fibroblástico (Fgfb), produzido por fibroblastos e células endoteliais, que tem ação mitogênica para fibroblastos e induz a síntese dos componentes da matriz; 3) Interleucina - 1 (IL-1), fator de necrose tumoral (TNF) alfa e fator de transformação do crescimento (TGF) beta, produzidos por macrófagos, são estimuladores potentes da síntese de colágeno pelos fibroblastos. O TGF beta é estimulador da cicatriz, pois ativa a colagenogênese e inibe a colagenólise⁽³⁾ A proliferação epitelial da epiderme depende da ação de fatores de crescimento, principalmente do fator de crescimento endotelial (EGF), liberados por células fagocitárias.⁽¹⁵⁾

Quando a ferida é extensa, como o é geralmente nas úlceras de decúbito, forma-se um grande coágulo; se há infecção, surge reação inflamatória. Nos dois casos, a exsudação de fagócitos é muito intensa e forma-se grande

quantidade de tecido de granulação. Como as bordas da ferida estão distantes, a regeneração da epiderme é mais lenta e demora mais tempo para se completar. As células da epiderme proliferam nas margens, onde ocorre certo grau de hiperplasia devido à grande quantidade de fatores de crescimento liberados a partir das células exsudadas. Nas fases iniciais, o tecido de granulação faz saliência na superfície da ferida. Com o passar do tempo, ele sofre as mesmas transformações descritas na cicatrização por primeira intenção, sendo muito mais intenso e evidenciável o fenômeno da retração da cicatriz pelos miofibroblastos.⁽¹⁰⁾

No caso das feridas necrosadas, a diminuição do fluxo sanguíneo local provoca uma diminuição da respiração mitocondrial, causando alterações na membrana celular, como diminuição da eliminação de sódio, com conseqüente aumento da relação Na/K e aumento de água no interior da célula.⁽¹⁶⁾

PROCESSO DE NEOFORMAÇÃO VASCULAR (ANGIOGÊNESE)

Durante o desenvolvimento embrionário, o sistema vascular é um dos primeiros órgãos a serem formados.

Os processos do desenvolvimento vascular foram divididos em vasculogênese e angiogênese. A angiogênese ou geração de novos vasos a partir dos angioblastos mesodermiais, definida como a diferenciação *in situ* de precursores mesodérmicos em células endoteliais, que posteriormente organizam-se em um plexo capilar primário. A angiogênese, por sua vez, é a formação de vasos a partir de brotamentos de uma árvore vascular preexistente e que participa em diversos processos fisiológicos e patológicos, incluindo o crescimento tumoral e de metástases^(17,18).

O desenvolvimento vascular, entretanto, apresenta uma complexidade maior. A vascularização inicial do saco embrionário se dá certamente pela fusão de ilhotas de sangue em um processo de neovascularização e os vasos principais, tais como a aorta e o coração surgem pela agregação de angioblastos, gerando áreas de vascularização onde antes não havia.⁽¹⁹⁾

A elaboração subsequente destes vasos envolve a produção de veias colaterais através de dois mecanismos diferentes: brotamento⁽¹⁸⁾ e divisão celular⁽²⁰⁾. Os plexos vasculares resultantes são remodelados para diferenciar grandes e pequenas veias e vascularização arterial de venosa. O endotélio é então preenchido por células acessórias (periócitos e células musculares lisas).

A importância da angiogênese está baseada no fato de que este processo é a chave numa série de eventos fisiológicos como ovulação, formação de corpo lúteo e cura

das feridas e algumas doenças como artropatias crônicas, psoríase, retinopatia proliferativa e crescimento tumoral e disseminação metastática, o que faz de todos os mecanismos que participam na angiogênese alvos promissores da terapêutica neste grupo de doenças chamadas angiogênese-dependentes⁽²¹⁾.

SOFTLASER E MECANISMOS DE CICATRIZAÇÃO

A ação angiogênica associada ao incremento da atividade fibroblástica e de macrófagos parece ser o efeito mais animador dos softlasers para o processo de cicatrização; Schindl (1998)⁽²²⁾ observou em pacientes portadores de diabetes submetidos a irradiação laser do tipo HeNe durante nove dias consecutivos, que a densidade volumétrica dos capilares foi duas vezes maior que o grupo controle, porém não verificou diferenças significativas após o décimo quinto dia de irradiação. A Neoformação vascular ou angiogênese serviria como fonte de nutrientes e oxigênio, além de meio de condução de células fibroblásticas, contribuindo sobremaneira para o processo cicatricial⁽¹⁴⁾. A angiogênese tem sido alvo de inúmeras pesquisas na clínica oncológica, devido às propriedades angiogênicas de certos tumores.

Tatarunas (1998)⁽¹⁰⁾ constatou que ao 15º dia de irradiação com o laser AsGa, houve completa revascularização de feridas cirúrgicas, o que poderia influenciar positivamente em tecidos com déficit vascular. Nesse estudo, obteve cicatrização com resistência de bordas da ferida, com espessamento, migração e mitose em cerca de 24-48h, e feridas com intensa regeneração epitelial nos 2º e 4º dias. O Laser AsGa mostrou-se um bom adjuvante no processo cicatricial e em doses baixas de 2 J/cm² mostraram-se mais vantajosas que doses 4J/cm². A mesma autora cita Mester (1985)⁽⁵⁾ afirmando a atuação da radiação laser estimulando a colagenogênese, sugerindo que o tecido ulcerado não precisaria ser totalmente irradiado para se obter a estimulação.

Kirsch (1998)⁽²³⁾ observou que o laser do tipo Dióxido de carbono atuaria no encolhimento da fibra colágena, contribuindo para a retração das feridas. Alguns autores, entretanto, não obtiveram resultados tão animadores, como Vecchio (1993)⁽²⁵⁾, que durante oito semanas consecutivas irradiou durante duas vezes por semana, dezenove pacientes com tendinite de manguito rotador, não obtendo resposta antiinflamatória significativa.

Stainki (1998)⁽²⁵⁾ refere à diminuição da intensidade da resposta inflamatória ao fio de sutura em feridas cirúrgicas de cães submetidos à radiação com laser AsGa, porém admite poder contribuir para a formação de neuroma mais exuberante, efeito já observado por Cruañes em 1984.⁽²⁶⁾

CONCLUSÕES

Diferentes reações teciduais podem ser obtidas na terapêutica de lasers de baixa potência, mas a escolha do comprimento de onda, dosagem e tempo de exposição estão diretamente relacionadas com alguns fatores intrínsecos do paciente, como nutrição tecidual e sistêmica, idade e sexo, o que explicaria a obtenção de diferentes respostas.

Apesar de alguns trabalhos apontarem para a preferência do uso de lasers do tipo infravermelho nos processos de reparação tecidual, acreditamos que, dependendo do nível e da profundidade da lesão, pode ser perfeitamente viável a utilização de lasers de comprimentos de ondas acima do visível para a aceleração da resposta tecidual.

Embora muitos trabalhos tenham abordado de maneira extensiva a atuação da radiação laser nos tecidos, ainda existem vários questionamentos sem respostas. Os mecanismos que são efetivamente responsáveis pela estimulação da atividade fibroblástica ainda não foram totalmente elucidados, bem como a dose ótima de terapia laser de baixa potência para a estimulação da regeneração tecidual. Com o esclarecimento de tais mecanismos de ação será possível estabelecer critérios acerca dos reais benefícios da terapia laser em patologias que necessitem da estimulação cicatricial, como as feridas abertas em pacientes diabéticos e úlceras de pressão, otimizando as terapias atuais e minimizando cada vez mais os procedimentos invasivos e agressivos aos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Veçoso MC. Laser em fisioterapia. São Paulo: Lovise; 1993.
2. Kolárová H, Ditrichová D, Wagner J. Penetration of the laser light into the skin in vitro. *Lasers Surg Med* 1999;24:231-5.
3. Dallan LAO, Oliveira SA. Cirurgia de revascularização transmiocárdica a laser de CO₂. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2000;15:89-104.
4. Parizotto NA, Baranauskas V. Structural analysis of collagen fibrils after HeNe laser photostimulated regenerating rat tendon. In: 2º Congress World Association for Laser Therapy; 1998 Sep 2-5; Kansas City. Proceedings. Kansas City. p.66.
5. Mester E, Mester AF, Mester A. The biomedical effects of laser application. *Lasers Surg Med* 1985;5:31-9.
6. Kitchen S, Bazin S. Eletroterapia de Clayton. 10º ed. São Paulo: Manole; 1998.

7. Suppan P. Chemistry and light. Cambridge: The Royal Society Chemistry; 1994.
8. Rodrigues EM, Guimaraes CS. Manual de recursos fisioterapêuticos. Rio de Janeiro: Revinter; 1998.
9. Kahn J. Princípios e prática de eletroterapia. 4º ed. Rio de Janeiro: Santos; 2001.
10. Tatarunas AC, Matera JM, Dagli MLZ. Estudo clínico e anátomopatológico da cicatrização cutânea no gato doméstico: utilização do laser de baixa potência AsGa (904 nm). Acta Cir Bras 1998;13:86-93.
11. Robbins SL, Kumar V, Cotran RS. Inflammation and repair. In: Robbins SL, Kumar V, Cotran RS. Pathology basis of disease. 5ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p.51-92.
12. Baynes J, Dominickzac M. Bioquímica médica. São Paulo: Artes Médicas; 2000.
13. Bosartra M, Jucci A, Oliario P, Quacci D, Sacchi S. In vitro fibroblast and dermis fibroblast activation by laser irradiation at low energy. An electron microscopic study. Dermatologica 1984;168:157-62.
14. Bolton P, Young S, Dyson M. The direct effect of 860 nm light on cell proliferation and on succinic dehydrogenase activity of human fibroblasts in vitro. Laser Ther 1995;7:55-60.
15. Hynes O, Bader BL, Hodivala-Dilke K. Integrins in vascular development. Braz J Med Biol Res 1999;32:501-10.
16. Torra i Bou JE, Soldevilla JJ. Epidemiología de las úlceras por presión en España: estudio piloto en la comunidad autónoma de la Rioja. Gerokomos 1999;10:75.
17. Beck JL, D'Amore PA. Vascular development: cellular and molecular regulation. FASEB J 1997;11:365-73.
18. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. Nature 1997;386:671-4.
19. Folkmann J. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis [commented on N Engl J Med 1996;334:920-1; discussion p.921]. N Engl J Med 1995;333:1757-63.
20. Patan S, Haenni B, Burri PH. Implementation of intussusceptive microvascular growth in the chicken chorioallantoic membrane (CAM). Pillar formation by capillary fusion. Microvasc Res 1997;53:33-52.
21. Neeman M, Abramovich R, Schiffenbauer YS, Tempel C. Regulation of angiogenesis by hypoxic stress: from solid tumors to the ovarian follicle. Int J Exp Pathol 1997;78:57-70.
22. Schindl M, Schindl M, Schon H, Knobler R, Havelec L, Schindl L. Low intensity laser irradiation improves skin circulation in patients with diabetic microangiopathy. Diabetes Care 1998;21:580-4.
23. Kirsch KM, Zelickson BD, Zachary CB, Tope WD. Ultrastructure of collagen thermally denatured by microsecond domain pulsed carbon dioxide laser. Arch Dermatol 1998;134:1255-9.
24. Vecchio P, Cave M, King V, Adebajo AO, Smith M, Hazleman BL. A double-blind study of the effectiveness of low level laser treatment of rotator cuff tendonitis. Br J Rheumatol 1993;32:740-2.
25. Stainki V. Radiação laser AsGa na regeneração do nervo radial submetido à reparação cirúrgica secundária. Braz J Vet Res Anim Sci 1998;35:134-40.
26. Cruaães JC. La terapia laser hoy. Barcelona: Meditec; 1984.

Endereço para Correpondência:

José Carlos Tatmatsu Rocha.

End: R. Barão de Aracati, 1502/602- Fortaleza-Ceará.

E-Mail: tatmatsu@ig.com.br

Instituição de Origem: UFC