

# Farmacoterapia do Oxigénio normobárico e hiperbárico

## Pharmacotherapy of normobaric and hyperbaric oxygen

Cervaens M.<sup>1</sup>, Sepodes B.<sup>2</sup>, Camacho O.<sup>3</sup>, Marques F.<sup>4</sup>, Barata P.<sup>1</sup>

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

### RESUMO

O oxigénio é considerado como um fármaco, que pode ser facilmente administrado em condições normobáricas, mas quando é utilizado em condições de pressão superiores à atmosférica requer compressão.

*Objetivo:* Descrever estas duas modalidades terapêuticas – oxigenoterapia normobárica e oxigenoterapia hiperbárica.

Fontes de dados: EBSCO, Pubmed, Elsevier, Science Direct, Springer link e Scielo. Métodos de Revisão: Artigos disponíveis desde 1980.

*Resultados:* Foram incluídos artigos integrais de revisão e experimentais, que reportam a aplicação de oxigenoterapia normobárica e/ou hiperbárica em humanos e em modelo animal.

*Conclusões:* As duas modalidades terapêuticas, oxigenoterapia normobárica e hiperbárica, têm normas específicas que devem ser minuciosamente seguidas de modo a ter um baixo risco de complicações.

**Palavras-chave:** Oxigénio, oxigenoterapia normobárica, oxigenoterapia hiperbárica

### ABSTRACT

Oxygen is considered a drug that can be easily administered at normobaric conditions, but when is submitted to pressures higher than the atmospheric, it requires compression.

*Objective:* To describe these two treatment modalities – normobaric oxygen therapy and hyperbaric oxygen therapy.

Data base: EBSCO, Pubmed, Elsevier, Science Direct, Springer link and Scielo. Review Methods: Articles available since 1980.

*Results:* were included review and experimental articles that explored the application of normobaric and hyperbaric oxygen therapy in human or in animals.

*Conclusions:* The normobaric and hyperbaric oxygen therapy have specific rules that must be followed carefully in order to have a low risk of complications.

**Keywords:** Oxygen, normobaric oxygen therapy and hyperbaric oxygen therapy

<sup>1</sup>Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal

<sup>2</sup>Departamento de Ciências Farmacológicas, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>3</sup>Unidade de Medicina Hiperbárica, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Portugal

<sup>4</sup>Unidade de Análises Cínicas, Departamento Ciências Biológicas, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Endereço para correspondência: Mariana Cervaens. E-mail: cervaens@ufp.edu.pt

Submetido/ Submitted: 28 de maio de 2014 | Aceite/Accepted: 30 de junho de 2014

## INTRODUÇÃO

O oxigénio, a água e os alimentos são de fundamental importância para o organismo animal. Destes três fundamentos básicos para a manutenção da vida, a privação de oxigénio é a que conduz mais rapidamente à morte. A terapia com oxigénio é útil ou necessária para a vida em várias doenças e intoxicações que interferem com a oxigenação normal do sangue ou tecidos.

No organismo, o oxigénio move-se segundo um gradiente de pressão parcial do ar inspirado para as células do corpo e suas mitocôndrias. O ar atmosférico normalmente contém 20,9% (a pressão barométrica normal) de oxigénio, o que equivale a uma pressão parcial de 159 mmHg<sup>1</sup>.

Muitas vezes há insuficiência de oxigénio a nível tecidual e, deste modo, para evitar esta hipóxia é necessário um suplemento de oxigénio. A terapia de oxigénio, a pressões normais (normobárica), deve ser dada de forma contínua e não deve ser interrompida bruscamente até à recuperação do doente, pois pode causar queda da tensão de oxigénio alveolar. A dose de oxigénio deve ser calculada com cuidado pois deve ser evitada a completa saturação da hemoglobina, no sangue arterial. A pressão parcial de oxigénio ( $pO_2$ ) pode ser medida no sangue arterial e esta pressão de 60 mmHg corresponde cerca de 90% da saturação de sangue arterial, mas se a acidose está presente, é necessário mais de 80 mmHg. Num doente com problemas respiratórios, a anemia deve ser corrigida com um adequado transporte de oxigénio a nível tecidual. Um pequeno incremento na tensão de oxigénio arterial resulta num aumento significativo da saturação da hemoglobina. Em situações normais, nenhum benefício adicional é garantido por elevar o nível da  $pO_2$  mais de 60-80 mmHg. Altas concentrações de fracção de oxigénio inspirado ( $FiO_2$ ) aumentam a dissolução deste no plasma, resultando num pequeno aumento da capacidade de transporte de circulação de oxigénio e respectiva distribuição a nível tecidual<sup>1</sup>. Um aumento da concentração de oxigénio cerca de 1% eleva a tensão de oxigénio mais 7 mmHg. É necessário manter o nível normal de hemoglobina na presença de doença respiratória, assim como, o transporte adequado de oxigénio para os tecidos. As indicações para esta aplicação incluem asma, insuficiência cardíaca congestiva ou edema

pulmonar como tratamento de primeiros socorros, em operações de emergência. No entanto, é igualmente utilizado para anestesia em cirurgias<sup>2</sup>.

Em Portugal, as empresas farmacêuticas têm de obter certificação para a distribuição destes gases medicinais. Têm de cumprir todas as regras de produção, comercialização e aplicação, segundo a Diretiva 93/42/CEE e respectiva Marcação CE para o Sistema de Distribuição de Gases Medicinais, transposta para a legislação portuguesa através do Decreto-Lei n.º 273/95.

Outro tipo de terapia de oxigénio diz respeito à oxigenoterapia hiperbárica, que consiste na inalação de oxigénio puro ( $FiO_2=100\%$ ) a pressões superiores à pressão atmosférica ( $>1ATA$ ). Para o doente se submeter a esta pressurização tem de estar num câmara monolugar (capacidade para um doente) ou numa câmara multilugar (diversos doentes). É um tratamento essencial em muitas condições, incluindo doença de descompressão, intoxicação por monóxido de carbono, queimaduras e doenças da montanha<sup>3</sup>.

A necessidade de descobrir em que situação se deve aplicar oxigenoterapia normobárica ou hiperbárica foi recentemente explorada numa revisão em 2013<sup>4</sup>. Desta forma, no presente estudo pretende-se descrever estes dois tipos de terapia de oxigénio vulgarmente usados, como uma modalidade terapêutica complementar, na reabilitação de doentes.

## MÉTODOS

Foi realizada pesquisa de estudos datados entre 1980 e 2014, nas bases de dados da EBSCO, Pubmed, Elsevier, Science Direct, Springer link e Scielo, com as palavras-chave: oxigénio, oxigenoterapia normobárica, oxigenoterapia hiperbárica, oxygen, normobaric oxygen therapy e hyperbaric oxygen therapy, utilizando o operador de lógica AND. Foram incluídos artigos de revisão e experimentais, em português e inglês, sendo a população alvo humanos e modelo animal que tivessem sido submetidos a terapia complementar de oxigénio. Foram excluídos todos os artigos sem texto integral e que não se relacionavam com o tema deste estudo. A literatura adicional foi obtida a partir de livros, onde foi identificada bibliografia útil a este tema.

## RESULTADOS

O oxigénio (O<sub>2</sub>) foi descoberto em 1774, por Joseph Priestley mas foi o químico francês Antoine Laurent de Lavoisier (1743-1794) que identificou as suas propriedades<sup>1</sup>.

O oxigénio é um elemento químico gasoso incolor, inodoro e não comestível. O ar atmosférico que respiramos contém cerca de 78% de azoto, 21% de oxigénio e 1% de outros gases. Para os organismos sobreviverem, o oxigénio é imprescindível nas suas vidas, na respiração aeróbia<sup>5</sup>.

Muitas das reações bioquímicas, dos organismos aeróbios, necessitam de oxigénio. Em condições normais, 98% do oxigénio é transportado via sanguínea, acoplado à hemoglobina, enquanto que os restantes 2% encontram-se dissolvidos no plasma. A oxigenação tecidual (96-97%) ocorre devido ao oxigénio transportado pela hemoglobina<sup>5</sup>.

O oxigénio é um recetor de electrões universal que permite ao organismo usar a energia armazenada em hidratos de carbono, lípidos e proteínas<sup>6</sup>. A mitocôndria é o organelo intracelular que finaliza o consumo de oxigénio - 90%-na oxidação de produtos finais de substratos de energia que entram no organelo. Desta forma, é necessário ter um correto suplemento de oxigénio para o metabolismo energético<sup>1</sup>.

No entanto, o fornecimento de oxigénio depende de vários fatores como a ventilação, a difusão através da membrana alvéolo-capilar, o transporte através da hemoglobina, o débito cardíaco e o tecido-alvo<sup>2</sup>. Quando há uma falha neste fornecimento de oxigénio é necessário recorrer à sua aplicação terapêutica.

O oxigénio medicinal é o gás com mais ampla utilização na área médica e de emergência. Este gás medicinal é considerado um produto farmacêutico que, nos casos de emergência é livremente utilizado nas ambulâncias<sup>7</sup>.

A oxigenoterapia é, então, um tratamento médico cujo objectivo é o de inalar oxigénio suplementar, em concentrações superiores que o ar circundante, em doentes com problemas de hipóxia, doenças pulmonares crónicas ou lesões traumáticas<sup>8</sup>.

Há, atualmente em uso, três formas de oxigenoterapia<sup>8</sup>:

1. Oxigénio Normobárico (ON) – Também chamado oxigénio de superfície ou ao nível do

mar, onde há administração de oxigénio suplementar (24 a 100%) a pressão atmosférica (1ATA).

2. Oxigénio Hiperbárico (OTH) – Inalação de 100% de oxigénio a pressões elevadas (> 1ATA).

3. Hipobárica ou oxigénio “altitude” – Em altitude, devido à limitação fisiológica dos seres humanos, há uma exigência de concentração de O<sub>2</sub> superior à que se inspira ao nível do mar de modo a evitar hipóxia.

De seguida, irão ser exploradas a oxigenoterapia normobárica e a hiperbárica de acordo com o objetivo deste estudo.

### Oxigenoterapia normobárica

A tensão mínima de oxigénio, a nível mitocondrial, necessária para o metabolismo aeróbio (0,5 a 1 mmHg) corresponde a uma pressão parcial de oxigénio (PaO<sub>2</sub>) de 25 mmHg ou saturação de oxigénio arterial (SaO<sub>2</sub>) de 40%. No entanto, graus leves de hipoxémia causam subtis efeitos adversos sobre o metabolismo celular, que são reforçados por uma circulação deficiente (anemia) ou aumento do processo metabólico. A correcção da hipoxémia é, portanto, frequentemente necessária antes que o doente entre em hipóxia, ou seja, quando a PaO<sub>2</sub> cair abaixo de 60 mm Hg (SaO<sub>2</sub> 90%)<sup>7</sup>. O objectivo da administração de oxigénio normobárica é aliviar a hipoxémia, aumentando a tensão alveolar, de modo que reduza o trabalho de respiração e diminua o trabalho do miocárdio. O oxigénio deve ser usado como um fármaco em várias condições e a sua dose deve ser individualizada. Durante a oxigenoterapia, os gases sanguíneos arteriais devem ser medidos várias vezes em doentes com insuficiência respiratória aguda. O objectivo é manter a PaO<sub>2</sub> acima de 60 mmHg. O oxigénio deve ser administrado continuamente em dose baixa, desde que um pequeno aumento de FiO<sub>2</sub> cause aumento na PaO<sub>2</sub><sup>2</sup>. De modo a que a administração de oxigénio seja feita de um modo correto, é necessário compreender os mecanismos de captação e fornecimento de oxigénio no corpo, os factores que alteram a sua entrega a sistemas intracelulares, em órgãos vitais; as características dos dispositivos responsáveis pela inalação de oxigénio e os efeitos tóxicos que advêm de uma dose dependente da pressão parcial administrada<sup>9</sup>. A terapia de oxigénio pode ser limitada pelo tipo

de fornecimento ou do sistema de entrega. Atualmente, são usados dois tipos de fonte de O<sub>2</sub>, tanques pressurizados ou geradores químicos. Enquanto o primeiro tipo pode ser restrito ou não permitido em determinados locais, por problemas de armazenamento ou peso ou modos de transporte (por exemplo, perigo de fogo em aviões), o segundo é muito limitado em termos de consumo de gás<sup>8</sup>.

O equipamento de aplicação de oxigenoterapia tem, por necessidade, de controlar a concentração de oxigénio inspirado, prevenir a acumulação de dióxido de carbono, ter resistência mínima de respiração, uso de oxigénio eficiente e económico, adaptabilidade para diferentes misturas de gases e adaptabilidade a diferentes modos de respiração. A compreensão do desempenho e das características dos equipamentos de oxigenoterapia permite uma melhor seleção de equipamentos para diversas aplicações<sup>9</sup>.

### **Fontes de oxigénio (Yam)<sup>7</sup>**

#### *Oxigénio líquido*

Este é fornecido a partir de tanques de armazenamento de oxigénio líquido. O oxigénio é fornecido através de tubulações escondidas perto dos doentes.

#### *Cilindro de oxigénio*

Esta é a fonte de oxigénio em hospitais que não se encontram equipados com tanques de armazenamento de oxigénio líquido. Pode haver uma área de armazenamento central do cilindro, sendo o oxigénio canalizado para as enfermarias. No entanto, os cilindros devem ser mantidos em áreas perto dos doentes, caso a tubulação não esteja disponível, ocupando, deste modo, espaço, exigindo constante monitorização, recarga e transporte. Dependendo do tamanho, o cilindro de oxigénio é, atualmente, 1,5 a 11 vezes mais caro do que o oxigénio líquido.

#### *Concentrador de oxigénio*

Esta máquina elétrica extrai oxigénio do gás atmosférico através do emprego de uma peneira molecular (uma material regenerativo absorvente) para remover o nitrogénio. A pureza do oxigénio produzido é de cerca 97% no menor fluxo, 95% em 2 L/min e diminui para menos de 90% a fluxos acima de 3 L/min. No entanto, essa

diferença de pureza não é clinicamente significativa. Esta fonte de baixo fluxo de oxigénio é de confiança e, atualmente, a fonte de oxigénio administrada no domicílio em caso de cronicidade. Também pode ser considerada como uma alternativa económica para alguns doentes em uso de cilindro de oxigénio hospitalar. Os riscos de incêndio e explosão são menores do que com o oxigénio líquido e o custo é consideravelmente inferior. Neste caso, o oxigénio é canalizado para áreas perto do doente da maneira convencional. O concentrador opera a altas pressões, permitindo assim o uso de máscaras faciais. O excesso de oxigénio pode ser usado para encher os cilindros para uso portátil dentro do hospital e em casa.

### **Formas de inalação (Singh et al.)<sup>2</sup>**

O O<sub>2</sub> pode ser administrado convenientemente por dispositivos oro-nasais, como cateteres nasais, cânulas e diferentes tipos de máscaras. Estes são simples, menos caros e confortáveis.

#### *Cateter nasal*

O cateter nasal é de borracha leve e é inserido após lubrificar a ponta com parafina líquida até que esta seja visível por detrás da úvula na orofaringe.

#### *Cânulas nasais*

Em doentes hospitalizados, essas cânulas com dois tubos macios de plástico são inseridos cerca de 1 cm em cada narina. São confortáveis e bem toleradas, são usadas em doentes sem hipercapnia que necessitam de oxigénio suplementar até 40% e podem ser facilmente utilizadas para oxigenoterapia domiciliar. No entanto, o oxigénio tem de ser humidificado, durante a sua utilização.

#### *Máscara facial*

A máscara facial encaixa levemente sobre o nariz e a boca. O O<sub>2</sub> flui em alta velocidade, através de um orifício estreito para a base da máscara, criando uma pressão negativa, arrastando o ar atmosférico através das perfurações na máscara. Estão disponíveis em diferentes formas e podem entregar baixas concentrações de oxigénio fixas em 24%, 28%, 35% e 40%. No entanto, são um pouco desconfortáveis e têm que ser removidos para comer ou beber.

### Indicações

A oxigenoterapia normobárica tem várias vantagens: é simples de administrar, não invasiva, de baixo custo, amplamente disponível, e pode ser iniciado imediatamente num caso de emergência, por exemplo após o início de um AVC<sup>10</sup>.

#### *Condições agudas<sup>7</sup>*

1. Hipoventilação alveolar simples, por exemplo, sobredosagem de narcóticos, estado paralítico, depressão respiratória pós-operatória (onde a pressão arterial de CO<sub>2</sub> – PaCO<sub>2</sub> – é elevada).
2. Incompatibilidade ventilação-perfusão, manobras intrapulmonares, alteração da unidade normal ventilatória, por exemplo, asma aguda grave, edema pulmonar, extensa pneumonia, síndrome de *stress* respiratório do adulto (PaCO<sub>2</sub> é baixa inicialmente a partir de hiperventilação, tornando-se depois normal ou alta devido à alta exaustão).
3. Incompatibilidade ventilação-perfusão, redução dos movimentos ventilatórios, por exemplo, doença crónica de obstrução das vias aéreas com exacerbação aguda (PaCO<sub>2</sub> é elevada).
4. PaO<sub>2</sub> e SaO<sub>2</sub> normais, estados circulatórios anormais, ou fornecimento de oxigénio comprometido a nível tecidual, por exemplo, choque, anemia grave, envenenamento por monóxido de carbono (PaCO<sub>2</sub> é normal).

#### *Condições crónicas<sup>7</sup>*

1. Hipercápnica devido a insuficiência respiratória crónica
2. Doença intersticial pulmonar
3. Dessaturação noturna: O sono normal é caracterizado por ter uma ventilação de baixo volume, com valores levemente elevados de PaCO<sub>2</sub> e diminuição da PaO<sub>2</sub>. A dessaturação noturna torna-se significativa em perturbações respiratórias do sono, como a apneia central ou obstrutiva, doenças neuromusculares e outras doenças crónicas obstrutivas.

### Riscos da terapia de oxigénio

O oxigénio, como qualquer fármaco, tem a sua própria gama terapêutica, sendo necessário compreender bem o que é essencial para a sua adequada administração. À pressão atmosférica normal (1 ATA ou menos) nas primeiras 12-24 horas após a administração de 100% de

oxigénio estas questões de toxicidade são quase totalmente irrelevantes para a prática da medicina de emergência<sup>9</sup>.

A pressão parcial de oxigénio inspirado na faixa de 0,21 (condições atmosféricas) a 0,5 ATA tem demonstrado ser seguro mesmo por longos períodos. No entanto, se a pressão parcial de oxigénio for muito baixa, poderão desenvolver-se situações de hipóxia que podem conduzir à morte. Por outro lado, o oxigénio torna-se tóxico para o organismo quando há aumento da pressão parcial. Os sinais e sintomas mais comuns deste problema são sintomas pulmonares (tais como dor no peito, tosse pulmonar seca, irritação, sensação de aperto no peito e dispneia), dores de cabeça, tonturas, náuseas, dormência nos dedos das mãos e pés e uma redução dramática na capacidade aeróbia<sup>8</sup>.

Existem, assim, três tipos de riscos associados ao uso de oxigénio<sup>2</sup>:

#### *Riscos físicos*

Com a utilização de oxigénio há sempre o risco de incêndio e explosão, devido à combustão. No entanto, ocorre mais em casos de alta concentração de oxigénio, uso de câmaras de pressão e em fumadores.

Os cateteres e máscaras podem causar lesões no nariz e boca. Gás seco e não-humidificado pode causar ressecamento e crostas.

#### *Riscos funcionais*

Doentes que perderam a sensibilidade ao CO<sub>2</sub>, facilmente podem cair em depressão ventilatória e desenvolverem DPOC (doença pulmonar crónica obstrutiva).

A hipoventilação pode levar a hipercapnia e narcose de CO<sub>2</sub>, embora o risco seja pequeno com baixo fluxo de oxigenoterapia. O pH arterial pode ser um melhor guia que a PaCO<sub>2</sub> para a monitorização da oxigenoterapia. Desde que o pH não acuse acidose, a longa terapia de oxigénio pode beneficiar os doentes com retenção de CO<sub>2</sub>.

#### *Danos citotóxicos*

Doentes com DPOC com tratamento de longa duração de oxigenoterapia, após serem autopsiados, mostram alterações proliferativas e fibróticas nos pulmões. Em condições agudas, a maioria dos danos estruturais ocorrem a partir

de uma  $FiO_2$  elevada, e assim, o oxigénio pode causar a libertação de várias espécies reativas nocivas.

### **Oxigenoterapia Hiperbárica (OTH)**

A OTH é uma intervenção terapêutica, na qual os doentes inalam oxigénio puro (100%) a uma pressão superior à pressão do nível do mar (1 atmosfera absoluta – ATA), dentro de uma câmara hiperbárica. A OTH deve ser vista como uma terapia complementar e não como uma modalidade de tratamento isolada<sup>11</sup>.

O modo de ação desta terapia é complexo, pois é resultado de uma série de mecanismos fisiológicos e farmacológicos, dependentes da elevação da pressão parcial do oxigénio e da pressão hidrostática<sup>12</sup>. Estas propriedades contribuem para o tratamento de uma série de condições diferentes. Em 1967 nos Estados Unidos da América, foi criada a primeira sociedade, Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS), que selecionou uma comissão terapêutica de oxigénio hiperbárico com o intuito de identificar e classificar as várias indicações clínicas para a aplicação da OTH, com base em dados científicos disponíveis. O primeiro relatório do comité foi publicado em 1977 e muitos seguiram posteriormente. A Europa, naquela época, tentava seguir as indicações da UHMS mas o contacto entre os diferentes centros hiperbáricos eram escassos e restritos aos congressos ocasionais<sup>1</sup>. Desta forma, surgiu a necessidade de criar uma comissão europeia que elevasse a qualidade e o perfil da medicina hiperbárica e assim, em 1989, formou-se a European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM)<sup>11</sup>.

A primeira aplicação desta terapia foi, há uma centena de anos, no tratamento da doença de descompressão. No entanto, durante os últimos 50 anos várias outras indicações foram propostas para a terapia hiperbárica<sup>13</sup>. Apesar de esta ser utilizada em diversas situações por muitas décadas, um sentido de controvérsia continua a prevalecer no campo da medicina hiperbárica e, devido à falha do nível de evidência, poucas são as indicações aceites pelas duas principais sociedades científicas hiperbáricas. As unidades hiperbáricas são operadas por diferentes especialidades médicas. Por razões históricas, muitas destas unidades são militares devido ao tratamento para os

acidentes de mergulho. Para além disto, a maioria das unidades estão nos departamentos de Anestesiologia pois esses doentes necessitam de terapia intensiva, sendo, dessa forma, necessário o conhecimento em áreas específicas de interesse, como a física, farmacologia e fisiologia<sup>14</sup>.

### **Requisitos para a administração de oxigénio hiperbárico**

Para os doentes serem submetidos a OTH são necessárias instalações especiais, para suportarem pressões mais elevadas que a atmosférica, como as câmaras hiperbáricas<sup>15</sup>.

Nas câmaras monolugar, que têm capacidade para uma pessoa, o oxigénio é inalado diretamente do ambiente da câmara<sup>15</sup>. Embora economicamente vantajoso, aponta como desvantagens o reduzido acesso do profissional de saúde ao doente durante o tratamento, sendo possível, no entanto, monitorizar a pressão arterial, ter acesso a electrocardiograma e fornecer medicamentos intravenosos e fluidos através do manguito. A ventilação mecânica pode ser possível se as câmaras estiverem devidamente equipadas, embora não seja possível aspirar o doente durante o tratamento, se necessário<sup>16</sup>.

Nas câmaras multilugares os doentes inalam oxigénio através de máscara facial, tenda cefálica ou tubo endotraqueal. O profissional de saúde pode estar dentro da câmara e, desta forma, auxilia o doente se necessário. No entanto, a instalação e os custos de suporte são muito elevados, que limitam o uso generalizado de câmaras multilugares<sup>16</sup>.

Normalmente, leva cerca de 30 minutos para compactar um doente até 3 ATA, o que corresponde a pressão a 66 metros de água do mar, e leva aproximadamente 30 minutos para descomprimir. Porém, em situações de emergência, os doentes podem descomprimir em 3 minutos a partir de 3 atmosferas de pressão. A duração do tratamento varia, mas normalmente rondam os 90 minutos. No entanto, a pressão e a duração do tratamento dependem da patologia do doente<sup>16</sup>.

### **Indicações aceites pelas sociedades médicas de hiperbárica**

Há uma série de indicações apoiadas por documentação clínica em diferentes níveis, e

existem substanciais diferenças regionais no que deve ser considerado para ser bem indicado. Para uma indicação se considerar aceitável, tem que ser baseada em estudos clínicos experimentais e realizados com metodologia rigorosa, produzindo resultados positivos de forma significativa<sup>1</sup>.

Em 2004, o ECHM realizou a sétima Conferência de Consenso Europeu sobre Medicina Hiperbárica, onde concordaram com uma lista de indicações (Tabela 1)<sup>11</sup>.

O júri emitiu as suas recomendações, usando

uma escala de três graus de acordo com a força com que cada recomendação foi avaliada.

Tipo 1: Fortemente recomendada. O júri considera que a aplicação de OTH é extrema importância para o resultado final do doente / qualidade da prática / conhecimentos específicos no futuro.

Tipo 2: Recomendado. O júri considera que a aplicação da recomendação afecta positivamente o resultado final do doente / qualidade da prática / conhecimentos específicos no futuro.

Tabela 1. Indicações aceites para a aplicação de OTH propostas pela ECHM (2004)<sup>11</sup>

CONDIÇÃO	Aceites		
	Nível de evidência		
	A	B	C
<b>RECOMENDAÇÃO TIPO 1 - Fortemente recomendado</b>			
Intoxicação por monóxido de carbono		X	
Síndrome de esmagamento		X	
Prevenção da osteoradionecrose dentária		X	
Osteoradionecrose (mandíbula)		X	
Radionecrose de tecidos moles (cistite)		X	
Acidente de descompressão			X
Embolismo gasoso			X
Infecções bacterianas por anaeróbios ou mistas por anaeróbios			X
<b>RECOMENDAÇÃO TIPO 2 – Recomendado</b>			
Lesão do pé diabético		X	
Retalho de pele ou musculocutâneo comprometido			X
Osteoradionecrose (outros ossos que não a mandíbula)			X
Proctite/enterite rádio-induzida			X
Lesões dos tecidos moles rádio-induzidas			X
Cirurgia e implante em tecidos irradiados (acção preventiva)			X
Surdez súbita			X
Úlcera isquémica			X
Osteomielite Crónica Refractária			X
Neuroblastoma Estádio IV			X
<b>RECOMENDAÇÃO TIPO 3 – Opcional</b>			
Encefalopatia Pós-anóxica			X
Radionecrose Laríngea			X
Lesão do Sistema Nervoso Central rádio-induzida			X
Síndrome de reperfusão pós-procedimento vascular			X
Reimplantação de membro			X
Queimaduras de 2º grau em mais de 20% da superfície corporal			X
Doenças oftálmicas isquémicas agudas			X
Feridas seleccionadas de difícil cicatrização secundária a processos inflamatório			X
Pneumatosis cystoides intestinalis			X

Tipo 3: Opcional. O júri considera a aplicação da recomendação como uma opção.

O júri relatou, igualmente, o nível das provas que sustentam as recomendações:

Nível A: Recomendação apoiada por evidências de nível 1 (pelo menos 2 estudos concor-

dantes, grandes, duplo-cegos, controlados e randomizados, com pouco ou nenhum viés metodológico).

Nível B: Recomendação apoiada por evidências de nível 2 (estudos duplo-cegos, controlados e randomizados, mas com falhas meto-

dológicas, com apenas pequenas amostras ou apenas um único estudo).

Nível C: Recomendação apoiada apenas por nível de evidência 3 (opinião de consenso de especialistas).

### **Princípios físicos e efeitos fisiológicos inerentes à aplicação de OTH**

A física que se encontra por detrás da aplicação hiperbárica tem por base várias leis, das quais se destacam<sup>1</sup>:

- Boyle-Mariotte – o volume ocupado por um gás, mantido a temperatura constante, varia na razão inversa da pressão que suporta. Esta variação é exponencial, verificando-se maiores variações de volume a pressões próximas da pressão atmosférica.

- Princípio de Pascal – Qualquer pressão aplicada a um fluido incompressível contido num vaso transmite-se igualmente em todas as direcções.

- Lei de Henry – A temperatura constante, a quantidade de gás dissolvido num líquido é directamente proporcional à pressão a que está submetido (desde que o gás não reaja com o solvente).

Leis de Fick da difusão – De acordo com a Primeira Lei de Fick da difusão pode-se identificar as variáveis para a difusão de gases como o tamanho da área de difusão, a espessura da barreira de difusão (ou distância) e pressão parcial de gás diferencial. De acordo com a Segunda Lei de Fick da difusão, o tempo necessário para a difusão é dependente do tamanho das moléculas, permitindo que as moléculas menores de gás, como o hélio, difundam mais rapidamente do que as maiores.

### **Efeitos secundários e contra-indicações**

A oxigenoterapia hiperbárica não é completamente inofensiva e pode ter alguns efeitos colaterais, complicações e outras lesões causadas pelo stress oxidativo.

#### **Efeitos secundários**

##### *Barotrauma*

Embora os tecidos humanos podem suportar uma grande pressão, pode ocorrer lesão tecidual, decorrente da falta de um espaço cheio de gás para equalizar a pressão interna com alterações de pressão ambiente, de acordo com a Lei de Boyle. Este fenómeno chamado barotrauma ocorre principalmente quando as mudanças de

pressão-volume são grandes ou o início é rápido, como ocorre durante a parte inicial da pressurização ou descida da pressão atmosférica<sup>1</sup>. Barotrauma da orelha média é o efeito agudo colateral mais comumente relatado da OTH, e foi relatado ocorrer em 2% do doentes<sup>17</sup>.

##### *Toxicidade de oxigénio*

O uso generalizado de alta pressão de oxigénio e o contacto com a toxicidade de oxigénio surgiu com o seu vasto uso na medicina. As manifestações mais dramáticas da toxicidade de oxigénio são toxicidade de oxigénio pulmonar (efeito Lorraine-Smith), toxicidade de oxigénio (efeito Paul Bert) no Sistema Nervoso Central (SNC) e toxicidade de oxigénio ocular. No entanto, o efeito tóxico do oxigénio pode ser encontrado em quase todos os órgãos e tecidos e é apenas uma questão de tempo para afetar todos os tecidos e órgãos do corpo<sup>1</sup>.

O oxigénio deve ser considerado como uma droga e pode dar lugar à formação de radicais livres após a inalação de altas doses de oxigénio. Estes radicais livres podem levar à oxidação de componentes químicos tecidulares<sup>13</sup>.

### **Contra-indicações**

As contra-indicações absolutas são apenas pneumotórax não tratado e alguns quimioterápicos, especialmente bleomicina, devido ao risco de fibrose pulmonar. Contra-indicações relativas são epilepsia não controlada, insuficiência cardíaca e alguns problemas nas vias aéreas, tais como infeção aguda das vias aéreas superiores, enfisema e pneumotórax espontâneo anterior<sup>1</sup>.

### **Efeitos bioquímicos e celulares da oxigenoterapia**

A tensão de O<sub>2</sub> num dado tecido depende do nível de consumo de O<sub>2</sub> por este tecido no fluxo sanguíneo local e também da distância relativa da zona considerada próxima da arteríola e capilares. De facto, o consumo de O<sub>2</sub> faz com que a pO<sub>2</sub> (gradiente de pressão parcial de oxigénio) diminua rapidamente entre arteríolas e veias.

Isso enfatiza o facto de nos tecidos se verificar uma distribuição de tensões de oxigénio de acordo com um determinado gradiente. Esse gradiente existe no nível da célula, assim como na mitocôndria, lugar terminal de consumo de oxigénio, onde as concentrações de O<sub>2</sub> rondam os 1,5-3 mM<sup>1</sup>.

O oxigénio move-se segundo um gradiente de pressão da inspiração para gás alveolar, sangue arterial, leito capilar, líquido intersticial e intracelular para os locais de utilização dentro da célula (retículo endoplasmático, mitocôndrias). Sob condições normobáricas, o gradiente de pressão parcial de oxigénio ( $pO_2$ ), conhecida como “cascata de oxigénio” começa em 21,2kPa (159 milímetros Hg) e termina em 0,5-3kPa (3,8 a 22,5 milímetros Hg), dependendo do tecido alvo<sup>1</sup>. A tensão de oxigénio arterial ( $PaO_2$ ) é de aproximadamente 90 mm Hg, e nos tecidos ( $PtO_2$ ), de aproximadamente 55 mm Hg<sup>16</sup>. Estes valores são significativamente aumentados pela respiração de oxigénio puro a mais de uma pressão atmosférica. A oxigenoterapia hiperbárica é limitada pelos efeitos tóxicos de oxigénio a uma pressão máxima de 300kPa (3 ATA). A  $PaCO_2$ , a pressão de vapor de água e o quociente respiratório não variam significativamente entre 100kPa e 300kPa (1-3 ATA). Assim, por exemplo, a inalação de oxigénio a 100% em 202.6kPa (2 ATA) fornece uma  $PaO_2$  alveolar de 1423 milímetros Hg e, conseqüentemente, o oxigénio alveolar passa o espaço alveolar-capilar e difunde no leito capilar venoso pulmonar, de acordo com as Leis de Fick sobre a difusão<sup>1</sup>.

### Efeitos fisiológicos da oxigenoterapia - hiperoxigenação

O oxigénio é transportado pelo sangue por duas maneiras: quimicamente, ligado à hemoglobina e fisicamente dissolvido no plasma. Em condições normais de pressão atmosférica, a hemoglobina tem uma saturação de oxigénio de 97%, representando um teor de oxigénio total de cerca de 19,5  $O_2$  /100mL de sangue (ou 19,5vol%) - 1g de 100% de hemoglobina saturada carrega 1,34mL oxigénio. Nessas condições, a quantidade de oxigénio dissolvido no plasma é 0,32vol%, dando um total de 19,82vol%. Quando oferecemos 100% de oxigénio através de uma máscara ou entubação orotraqueal para uma respiração do doente, o teor de oxigénio pode atingir valores que rondam os 22 e 22,2vol% (Tabela 2)<sup>18</sup>.

O efeito principal da OTH é hiperóxia<sub>2</sub>. Durante este tratamento, o oxigénio é dissolvido fisicamente no plasma sanguíneo. A uma pressão atmosférica de 2,8 ATA, respirando oxigénio a 100%, a tensão de oxigénio alveolar ( $PaO_2$ ) é de aproximadamente 2180 milímetros

Hg e a concentração de tecido ( $PtO_2$ ) de, pelo menos, 500 mm Hg. O conteúdo de oxigénio no sangue é de aproximadamente ( $[1.34 \times HBG \times SaO_2] + [0,0031 \times PaO_2]$ ), onde HBG é a concentração de hemoglobina sérica e  $SaO_2$ , a saturação de oxigénio arterial<sup>16</sup>. A uma  $PaO_2$  de 1800 mm Hg, a fracção de oxigénio dissolvido no plasma ( $0,0031 \times PaO_2$ ) é aproximadamente 6vol%, o que significa que 6mL de oxigénio será fisicamente dissolvido em 100mL de plasma, atingindo um volume total de oxigénio no sangue circulante igual a 26,9vol% (Tabela 2). Este valor é o equivalente às necessidades metabólicas básicas de oxigénio em que a  $PaO_2$  nas artérias pode chegar a 2000 mmHg. Com uma função pulmonar e perfusão tecidual normal, a  $pO_2$  pode alcançar um valor superior a 1000 mmHg<sup>19</sup>. Respirar oxigénio puro num ambiente a 2 ATA, o conteúdo de oxigénio no plasma é 10 vezes maior que o ar de respiração ao nível do mar. Em condições normais, a pressão parcial de oxigénio no sangue ( $pO_2$ ) é 95 mmHg, em condições de uma câmara hiperbárica, a  $pO_2$  pode atingir valores superiores a 2000mmHg<sup>18</sup>. Conseqüentemente, durante OTH, HBG também é totalmente saturada no lado venoso e o resultado é a elevação da tensão de oxigénio em todo o leito vascular. Uma vez que a difusão é impulsionada por uma diferença de tensão, o oxigénio será forçado a sair dos vasos sanguíneos e atingir áreas inacessíveis a moléculas deste gás quando transportado pela hemoglobina<sup>14</sup>.

Tabela 2. Valores da fracção de oxigénio inspirado a pressões atmosféricas diferentes<sup>1</sup>

$FiO_2$	0,21	1	1
Pressão ATA	1	1	3
$PaO_2$ (mmHg)	104	673	2193
$O_2$ - OxiHg (mL/100ml)	19,7	20,1	20,1
$O_2$ - Plasma (mL/100ml)	0,3	1,88	6

Após a remoção do ambiente de oxigénio hiperbárico, a  $PaO_2$  normaliza em questão de minutos, mas a  $PtO_2$  pode permanecer elevada por um período variável. A taxa de normalização da  $PtO_2$  não foi claramente descrita, mas é medida em minutos a algumas horas, dependendo da perfusão tecidual<sup>16</sup>. Os efeitos fisiológicos da OTH incluem efeitos de curto prazo como vasoconstrição, aumento da distribuição de oxigénio, a redução do edema, a activação da fagocitose e tem, também, um efeito anti-inflamatório (função de leucócitos

reforçada). Efeitos a longo prazo são neovascularização (angiogénese em hipóxia dos tecidos moles), osteoneogénese, bem como a estimulação da produção de colágeno por fibroblastos. Os resultados clínicos são, portanto, a cicatrização e recuperação de radiação com lesão tecidual<sup>16,19</sup>. Recentemente, a OTH tem sido alvo de estudo, na área da neurologia, apontando como uma pré-condição benéfica para a prevenção de doenças neurológicas<sup>20</sup>. No entanto, os estudos ainda são escassos e com baixa aplicabilidade. No que diz respeito à influência da OTH em tecido ósseo necrótico, esta aparenta ter um papel importante, comparativamente com a hiperóxia normobárica em distúrbios esqueléticos associadas com a hipóxia<sup>21</sup>.

#### **Efeitos fisiológicos adicionais da oxigenoterapia hiperbárica**

##### *Vasoconstrição*

Em tecidos normais, a acção primária de oxigénio é causar vasoconstrição geral (especialmente nos rins, músculo esqueléticos, cérebro e pele), o que provoca um efeito "Robin Hood", através de uma redução do fluxo sanguíneo para o tecido bem oxigenado<sup>14</sup>. A OTH não só fornece um aumento significativo de oxigénio a nível molecular nos tecidos, como contribui para uma redução de volume de sangue e edema, o que leva a efeitos anti-iscémicos e hipóxicos para as extremidades como mecanismo fisiológico<sup>22</sup>. A OTH reduz o edema, não só por causa da vasoconstrição, mas também é devido à melhoria dos mecanismos de homeostasia. Um alto gradiente de oxigénio é um potente estimulador da angiogénese, um efeito considerado de importância significativa para a estimulação da reparação e processos regenerativos em algumas condições<sup>14</sup>.

##### *Infiltração Leucocitária*

Para as células e seus tecidos funcionarem, é necessário oxigénio. A capacidade dos leucócitos intervirem na eliminação de bactérias, na replicação celular, na formação de colágeno e nos mecanismos de homeostase, como o transporte de membrana ativa, por exemplo, a bomba de sódio-potássio, são de particular interesse. A OTH inibe a adesão de leucócitos ao endotélio, diminuindo a lesão tecidual, aumentando a motilidade leucocitária, resultando num

aumento da microcirculação<sup>14</sup>. Isso ocorre quando a presença de bolhas gasosas nos vasos venosos bloqueiam o fluxo e induz a hipóxia que, por sua vez, provoca stress endotelial seguido pela libertação de óxido nítrico (NO), que reage com o anião superóxido para formar peroxinitrito. Este, por sua vez, provoca stress oxidativo e perivascular, que levam à ativação de leucócitos e à sua adesão ao endotélio<sup>23</sup>.

##### *Neovascularização / Angiogénese*

A hipóxia é o principal factor estimulante da angiogénese. No entanto, a deposição de colágeno é aumentada por hiperoxigenação e é a matriz de colágeno que fornece a base de suporte para o crescimento de um novo leito capilar. Duas horas de tratamentos diários com OTH são, aparentemente, responsáveis por estimular o oxigénio na síntese de colágeno. As restantes 22h de hipóxia real ou relativa, em que o doente não é submetido a OTH, proporcionam a estimulação da angiogénese. Desta maneira, a alternância entre estados de hipóxia e hiperóxia, observada em doentes, durante o tratamento com OTH intermitente, é responsável pela estimulação máxima da actividade fibroblástica nos tecidos isquémicos, produzindo o desenvolvimento da matriz de colágeno, que é essencial para a neovascularização<sup>18</sup>.

Além de promover um ambiente menos hospitaleiro para microrganismos anaeróbios, a presença de oxigénio é conhecida por acelerar o processo de cicatrização de feridas e de ser necessária para a produção da matriz de colágeno e conseqüente angiogénese, através dos efeitos benéficos pela presença de espécies reativas de oxigénio, ou ainda por meios indeterminados<sup>24</sup>.

##### *Efeito antimicrobiano*

A OTH, para além de inverter a hipóxia tecidual e a disfunção celular, aumenta a capacidade fagocitária de algumas bactérias, trabalhando em sinergia com antibióticos, que inibem o crescimento de uma série de microrganismos anaeróbios e aeróbios no local da ferida **25**. Há evidências de que o oxigénio hiperbárico é bactericida para *Clostridium perfringens*, além de promover um efeito inibitório definitivo no crescimento de toxinas, maioritariamente em microrganismos aeróbios e microaerófilos. A acção da OTH sobre os microrganismos anaeróbios é baseada na

formação de radicais livres como o superóxido, dismutase, catalase e peroxidase. Mais de 20 diferentes exotoxinas bacterianas têm sido identificadas, e a mais prevalente é a alfa-toxina (fosfolipase C), que é hemolítica, necrosante e letal. Outras toxinas, agindo em sinergia, induzem a anemia, icterícia, insuficiência renal, cardiotoxicidade e disfunção cerebral. A teta-toxina é responsável pela lesão vascular e consequente aceleração da necrose tecidual. No entanto, a OTH bloqueia a produção de alfa e teta toxinas e inibe o crescimento bacteriano<sup>18</sup>.

### CONCLUSÃO

Os perigos de toxicidade do oxigénio devem estar sempre presentes em mente, mas a hipóxia não pode ser deixada sem tratamento, o que faz da oxigenoterapia normobárica uma boa solução como suplemento de oxigénio.

A aplicação da oxigenoterapia hiperbárica, em certas condições clínicas bem definidas, é baseada na evidência científica e deste modo há uma crescente familiarização por parte dos médicos para a sua utilização como uma terapia complementar. No entanto, é necessário continuar a estabelecer esta evidência científica para outros casos clínicos ainda não explorados.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Mathieu D. Handbook on hyperbaric medicine: Kluwer Academic Pub; 2006.
- 2.Singh C, Singh N, Singh J, Brar GK, Singh G. Oxygen Therapy. *J. Ind. Acad. Clin. Med.* 2001; 2(3):178-84.
- 3.Sahni T, Hukku S, Jain M, Prasad A, Prasad R, Singh K. Recent Advances in Hyperbaric Oxygen Therapy 2004.
- 4.Sjöberg F. e M. Singer M. The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *The Association for the Publication of the J. Int. Med.* 2013; 274: 505–528.
- 5.Powers SK e Howley ET. Fisiologia do Exercício: Teoria e Aplicação ao Condicionamento e ao Desempenho. 1ª ed. São Paulo: Editora Manole, Ltda; 2000.
- 6.Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1999; 222(3): 283--92.
- 7.Yam LYC. Clinical applications of oxygen therapy in hospitals and techniques of oxygen administration — a review. *J Hong Kong Med Assoc* 1993; 45(4): 318-25.

- 8.Bouak F. Oxygen Therapy - Description and Advances in Oxygen Delivery Systems. 2004.
- 9.Davis M. Oxygen therapy equipment - a theoretical review. *SPUMS J.* 1998; 28(3): 165-72.
- 10.Singhal AB, Benner T, Roccatagliata L, Koroshetz WJ, Schaefer PW, Lo EH, et al. A Pilot Study of Normobaric Oxygen Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke - J. Am. Heart Assoc.* 2005; 36: 797-802.
- 11.European Committee for Hyperbaric Medicine. <http://www.echm.org/> [[Acedido Maio, 2011]].
- 12.Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J. Appl. Physiol.* (Bethesda, Md: 1985). 2009; 106(3): 988-95.
- 13.Laet CD, Obyn C, Ramaekers D, Sande SVD, Neyt M. Hyperbaric Oxygen Therapy: a Rapid Assessment. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre 2008.
- 14.Mortensen C. Hyperbaric oxygen therapy. *Curr. Anaesthesia & Critical Care.* 2008; 19(5-6): 333-7.
- 15.Fernandes TD. Medicina Hiperbárica. *Acta Medica Portuguesa.* 2009; 22: 324-34.
- 16.Sheridan RL, Shank ES. Hyperbaric oxygen treatment: a brief overview of a controversial topic. *J. Trauma.* 1999; 47(2): 426-35.
- 17.Feldmeier JJ. Hyperbaric oxygen 2003: indications and results: the hyperbaric oxygen therapy committee report 2003.
- 18.Jain KK. Textbook of hyperbaric medicine: Military Medicine; 2004.
- 19.Mayer R, Hamilton-Farrell MR, Kleij AJvd, Schmutz J, Granström G, Sicko Z, et al. Hyperbaric Oxygen and Radiotherapy *Strahlentherapie und Onkologie* 2005; 181: 113-23.
- 20.Liu W., Liu K., Tao H., Chen C., Zhang J. H. e Sun X. Hyperoxia preconditioning: the next frontier in neurology? *Neurological Res.* 2012; 34 (5): 415-421.
- 21.Hadi, H.A., Smerdon, G.R. e Fox S.W. Hyperbaric Oxygen Therapy Suppresses Osteoclast Formation and Bone Resorption. *J. Orthopaedic Res.* 2013; 31: 1839–1844.
- 22.Albuquerque e Sousa JG. Oxigenoterapia hiperbárica (OTHB). Perspectiva histórica, efeitos fisiológicos e aplicações clínicas. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna.* 2007 Out/Dez; 14(4): 219-27.
- 23.Antonelli C, Franchi F, Della Marta ME, Carinci A, Sbrana G, Tanasi P, et al. Guiding principles in choosing a therapeutic table for DCI

- hyperbaric therapy. *Minerva anesthesiologica*. 2009; 75(3): 151-61.
24. Kunnawatana SS, Quan SY, Koch RJ. Combined Effect of Hyperbaric Oxygen and N-Acetyl-cysteine on Fibroblast Proliferation. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2005; 131(9): 809-14.
25. Mader JT, Brown GL, Guckian JC, Wells CH, Reinartz JA. A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *J. Inf. Dis.* 1980; 142(6): 915-22.