

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

A Regeneração Tecidual através da Oxigenoterapia Hiperbárica: Revisão
de literatura

Marcos Vinícius de Araújo Souza Faustino

2009



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

A Regeneração Tecidual através da Oxigenoterapia Hiperbárica: Revisão
de literatura

Marcos Vinícius de Araújo Souza Faustino
Graduando

Prof^ª. Dra. Verônica Medeiros da Trindade Nobre
Orientadora

Patos
Março de 2009

**FICHA CATALOGADA NA BIBLIOTECA
SETORIAL DO CAMPUS DE PATOS - PB - UFCG**

F268r
2009

Faustino, Marcos Vinícius de Araújo Souza.

A regeneração tecidual através da oxigenoterapia hiperbárica: Revisão de Literatura / Marcos Vinícius de Araújo Souza Faustino – Patos - PB: UFCG/CSTR, 2009.

43 p

Inclui bibliografia

Orientador (a): Verônica Medeiros da Trindade Nobre.

Monografia (Graduação em Medicina Veterinária),
Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde.
e Tecnologia Rural.

1 – Regeneração tecidual - Revisão de Literatura.

I - Título

CDU: 616-003.93

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MARCOS VINÍCIUS DE ARAÚJO SOUZA FAUSTINO
Graduando

Monografia submetida ao Curso de Medicina Veterinária como requisito parcial para obtenção do grau de Médico Veterinário.

APROVADO EM 31/03/2009

EXAMINADORES:

Prof^a. Dra. Verônica Medeiros da Trindade Nobre

Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto

Prof. MsC. Francisco Roserlândio Botão Nogueira

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais pela compreensão, pelo apoio e pelos árduos esforços que fizeram para oferecer a mim condições necessárias à minha formação e pelos ensinamentos dados para eu galgar o progresso na vida através da aquisição e domínio do conhecimento e da cultura.

Ao meu irmão Júlio César por ter me brindado um livro sobre instruções para desenvolver um trabalho de monografia; jamais esquecerei este gesto, pois este livro foi uma ferramenta muito útil durante a elaboração do mesmo.

Ao meu irmão Pablo Giovani que, apesar da juventude, me transmitiu palavras de maturidade e prudência com tons de ironia e descontração, nas horas de intempéries; também agradeço pela importante colaboração na formatação da parte gráfica do trabalho.

À minha estimada “babá” Maria de Lourdes por ter despertado em mim o amor e o respeito pelos animais e pela natureza.

À Professora Dra. Verônica Medeiros da Trindade Nobre pelo crédito que deu a este assunto e por mostrar disposição para me orientar; e que apesar da pouca disponibilidade de tempo, deu orientações que foram necessárias e úteis para que a concretização desta obra alcançasse a perfeição.

Também agradeço a todos os Professores da UFCG – Centro de Saúde e Tecnologia Rural pela transmissão dos conhecimentos úteis para eu atuar e executar a arte da Medicina Veterinária.

Por fim e acima de tudo, a Deus por sempre ter me guiado e me dado forças no princípio, meio e fim na caminhada por este efêmero percurso.

O covarde nunca começa, o fracassado nunca termina, o vencedor nunca desiste.

Norman Vincent Peale

SUMÁRIO

	Pág.
LISTA DE FIGURAS.....	06
RESUMO.....	07
ABSTRACT.....	08
1. INTRODUÇÃO.....	09
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1- Câmara hiperbárica.....	12
2.2- A OHB e o estudo dos gases.....	14
2.3- O transporte de oxigênio no organismo e a fisiologia da respiração.....	15
2.4- Aplicação da OHB no processo de reparação tecidual.....	16
2.5- Os radicais livres oxigenados no combate de infecções.....	20
2.6- A importância da tensão de oxigênio tecidual.....	20
2.7- A potencialização dos antibióticos pelo oxigênio hiperbárico.....	21
2.8- A OHB adicionada aos tratamentos convencionais.....	22
2.9- A OHB e a regeneração de ligamentos articulares.....	23
2.10- A OHB no tratamento de lesões isquêmicas.....	24
2.11- A OHB e a regeneração do tecido hepático.....	25
2.12- A eritropoiese sob influência da OHB.....	26
2.13- Os mediadores inflamatórios sob influência da OHB.....	27
3. DISCUSSÃO.....	29
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
5. BIBLIOGRAFIA.....	37

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1-** Câmara Monoplace Sechrist (MARCONDES; LIMA, 2003). Fonte: www.scielo.br.....13
- Figura 2-** Câmara Multiplace Embraos (MARCONDES; LIMA, 2003). Fonte: www.scielo.br.....13
- Figura 3-** Câmara hiperbárica com recipiente plástico (PEREIRA; TELES; NETO, 2001). Fonte: www.scielo.br/acb.....13
- Figura 4-** Vista frontal da câmara hiperbárica mostrando a tampa (flecha negra longa) com visor de acrílico (flecha negra curta), travas de segurança (flecha branca curta) e parede divisória interna espessa acima/abaixo (flecha branca longa) Rech et al. (2008). Fonte: www.scielo.br/acb.....14
- Figura 5-** Vista superior da gaveta acrílica com os ratos em compartimentos separados prontos para serem colocados nas prateleiras no interior da câmara Rech et al. (2008). Fonte: www.scielo.br/acb.....14
- Figura 6-** Câmara hiperbárica para pequenos animais. Fonte: www.petbrasil.com.br.....19
- Figura 7-** Foto de um gato com ferida cutânea crônica na região abdominal, sendo comparada com os resultados obtidos depois de 12 sessões por 60 minutos através da OHB. Fonte: www.petbrasil.com.br.....19
- Figura 8-** Microfotografia da histologia hepática através do microscópio ótico de um animal do grupo 1. Áreas de eritropoiese extramedular no espaço porta (periportal) são observas (400x) Costa-Val et al. (2007). Fonte: www.scielo.br/acb27
- Figura 9-** Microfotografia da histologia hepática através do microscópio ótico de um animal do grupo 2. Uma grande redução da eritropoiese extramedular no espaço porta (periportal), em comparação com a Figura 8, é notada. Colorida por hematoxilina-eosina (400x) Costa-Val et al. (2007). Fonte: www.scielo.br/acb.....27
- Figura 10-** Câmara hiperbárica para grandes animais. Fonte:www.equineox.com.....28
- Figura 11-** Equino com laminite sendo conduzido para a sessão de OHB. Fonte: www.equineox.com/eqvets.....28
- Figura 12-** Câmara hiperbárica portátil para grandes animais. Fonte: www.equineox.com/hbos.....28

RESUMO

FAUSTINO, MARCOS VINÍCIUS DE ARAÚJO SOUZA. A regeneração tecidual através da oxigenoterapia hiperbárica: Revisão de literatura. UFCG.2009 43p. Curso de Medicina Veterinária – Patos – PB.

A oxigenoterapia hiperbárica é uma terapia que consiste na inalação de oxigênio numa concentração de 100% sob alta pressão, que é obtida no interior de uma câmara hiperbárica. Esta terapia é, geralmente, indicada para o tratamento de patologias, cujas lesões apresentam-se com baixas tensões de oxigênio. A oxigenoterapia hiperbárica ainda é uma terapia incipiente na Medicina Veterinária. Desta forma, este trabalho objetiva a revisão de literatura sobre a indicação e a finalidade desta terapia, enumera as patologias que podem ser tratadas através dela; descreve sobre os tipos de câmaras hiperbáricas existentes; comentam sobre as leis científicas que sustentam a aplicação da terapia e mostra a participação do oxigênio nos processos de regeneração dos diferentes tecidos. Portanto, é de suma importância para esta área profissional a propagação do conhecimento desta terapia inovadora, que disponibiliza mais um recurso terapêutico que oferece aos pacientes a vantagem de obter saúde com qualidades estética e funcional.

Palavras-chave: Oxigenoterapia hiperbárica, oxigênio, câmara hiperbárica, regeneração de tecidos.

ABSTRACT

FAUSTINO, MARCOS VINÍCIUS DE ARAÚJO SOUZA. The tissue regeneration through hyperbaric oxygen therapy: Literature review. UFCG.2009 43p. Veterinary Medicine Course – Patos City – Paraíba – Brazil.

Hyperbaric oxygen therapy consists in inhalation of 100% oxygen concentration under high pressure that is obtained inside of a hyperbaric chamber. This therapy is usually indicated to pathology treatments, which lesions present low oxygen tension. Hyperbaric oxygen therapy is in initial phase in Veterinary Medicine. Thereby, this work aims the literature review about the indication and objective of this therapy, enumerates the pathologies that can be treated through it; describes about hyperbaric chambers types, comments about scientific laws that support the application of it and shows the oxygen participation in regeneration process of different tissues. Therefore it is very important for this professional area, the spreading of knowledge about this innovating therapy that makes available one more therapeutic resource that offers to patients the advantages to obtain health with aesthetic and functional qualities.

Key-words: Hyperbaric oxygen, oxygen, hyperbaric chamber, tissue regeneration.

1- INTRODUÇÃO

A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) é uma terapia de inalação que utiliza uma alta dose de oxigênio sendo alcançada pelo paciente que respira oxigênio a 100% sob pressão dentro de uma câmara hiperbárica (SLOVIS, 2008).

Lacerda et al. (2006) definem que etimologicamente, hiperbárico é o termo composto pelos radicais *hiper + baros*. *Hiper* é um prefixo grego que indica excesso ou acima; *baros*, também oriundo do grego, indica pressão, peso ou densidade. Oxigenoterapia (*oxis*= ácido; *genao*= produzir; *therapeia*= tratamento) é o tratamento por inalação de oxigênio, muitas vezes associado à respiração artificial.

O Conselho Federal de Medicina através da Resolução CFM n° 1.457/95 adverte que não se caracteriza como oxigenoterapia hiperbárica (OHB) a inalação de 100% de O₂ em respiração espontânea ou através de respiradores mecânicos em pressão ambiente, ou a exposição de membros ao oxigênio através de bolsas ou tendas, mesmo que pressurizadas, estando a pessoa em pressão ambiente. Também estabelece que o tratamento deve ser em sessões, cuja duração, nível de pressão, número total e intervalos de aplicação são variáveis, de acordo com as patologias e os protocolos utilizados.

A aeroterapia hiperbárica foi iniciada empiricamente em 1666, com Henshaw. Contudo, a oxigenoterapia hiperbárica só viria a ser introduzida na prática clínica, com bases cientificamente credíveis, a partir de meados do século XX, após os estudos experimentais empreendidos por Boerema. Este autor demonstrou que animais de experiência (porcos) com anemia extrema, incompatível com a vida, com taxas de hemoglobina de 0,5% depois de sangrados, com manutenção da volemia através da reinfusão de soros e de expansores plasmáticos, eram capazes de sobreviver durante 45 minutos, inalando oxigênio hiperbárico (SOUSA, 2007). Lacerda et al. (2006) afirmam que apesar de haver relatos sobre a utilização de oxigênio puro em câmaras hiperbáricas desde 1662, essa terapia somente foi aceita no Brasil a partir de 1930 e restringia-se, praticamente, ao tratamento de casos de Doença Descompressiva (DD) ocorridos em mergulhadores.

As indicações de utilização na prática clínica de oxigenoterapia hiperbárica preconizam a utilização de até 3atmosferas (atm) na maior parte dos protocolos (PEREIRA; TELES; NETO, 2001).

Novamente, o Conselho Federal de Medicina através da Resolução CFM n° 1.457/95 reconhece a aplicação clínica da oxigenoterapia hiperbárica para as seguintes

patologias: embolias gasosas; doenças descompressiva; embolias traumáticas pelo ar; envenenamento por monóxido de carbono ou inalação de fumaça; envenenamento por cianeto ou derivados cianídricos; gangrena gasosa; síndrome de Fournier; outras infecções necrotizantes de tecidos moles: celulites, fasciites e miosites; isquemias agudas traumáticas: lesão por esmagamento, síndrome compartimental, reimplantação de extremidades amputadas e outras; vasculites agudas de etiologia alérgica, medicamentosa ou por toxinas biológicas (aracnídeos, ofídios e insetos); queimaduras térmicas e elétricas; lesões refratárias: úlceras de pele, lesões pé-diabético, escaras de decúbito, úlcera por vasculites auto-imunes, deiscências de suturas; lesões por radiação: radiodermite, osteorradionecrose e lesões actínicas de mucosas; retalhos ou enxertos comprometidos ou de risco; osteomielites; anemia aguda, nos casos de impossibilidade de transfusão sanguínea.

A utilização da OHB em pacientes críticos está sendo cada vez mais empregada e reconhecida como um tratamento coadjuvante muito valioso, devendo portanto o intensivista ter pleno conhecimento de suas indicações e efeitos (ANTONIAZZI, 2007). Neste caso, Costa-Val et al. (2003) confirmam que também são fatores estatisticamente significantes a redução no tempo de internação, a necessidade de procedimentos cirúrgicos, os gastos financeiros com terapêutica e o tempo de tratamento desses pacientes. Dentro dessa linha de raciocínio, a oxigenoterapia hiperbárica é, sem dúvida, mais uma importante arma terapêutica para ser utilizada e explorada pela angiologia e pela cirurgia vascular modernas.

A relevância da OHB em Medicina Veterinária deve-se ao fato da introdução de uma terapia nova para a área profissional, cujos estudos da aplicação dela para animais estão em ascensão. Pois esta terapia pode ser utilizada para o tratamento de várias patologias animais, que assim permite a aceleração e o aumento das chances de recuperação de quadros clínicos críticos, com contra-indicações e efeitos colaterais mínimos, além disso oferece a vantagem de obter resultados com excelente qualidade funcional e estética; reduz ou evita a possibilidade da realização de procedimentos clínicos extremos como amputações e eutanásias, práticas ainda relativamente frequentes, na rotina da profissão, que algumas vezes são motivadas por razões fúteis; favorece a redução dos custos e do tempo de tratamento, melhora a qualidade de vida e o bem-estar animal, como também aumenta a satisfação dos proprietários.

Neste sentido, para que haja um maior desfrute desta terapia torna-se necessário compreender a maneira que o oxigênio atua no organismo através da descrição da

participação deste gás nos processos bioquímicos, fisiológicos e patológicos que envolvem a regeneração tecidual; relacionar a teoria com a prática das leis físicas e químicas dos gases, que sustentam a aplicação do oxigênio hiperbárico; enfocar, de maneira um pouco generalizada, sobre as diferentes ocasiões que permitem a aplicação da terapia e também advertir sobre os possíveis efeitos colaterais que podem ocorrer quando faz uso equivocado da mesma.

2- REVISÃO DE LITERATURA

2.1- Câmara hiperbárica

No Brasil há dois tipos de câmaras hiperbáricas: as câmaras dos tipos “monoplacé” ou monopacientes, pequenas, geralmente são utilizadas com O₂ a 100% e comportam apenas um paciente, sozinho, que respira neste ambiente hiperbárico, sem usar máscara ou capuz (Figura 1); as câmaras com dois ou mais compartimentos, grandes, são chamadas “multiplacés” ou multipacientes (Figura 2). Têm capacidade para mais de dez pessoas, o que inclui, além do “guia externo” (enfermeiro que irá operar a câmara do lado de fora), outro enfermeiro que opera a câmara de seu interior. Este enfermeiro também assiste e faz medicações nos pacientes, que não precisam ter o tratamento medicamentoso interrompido durante as sessões. Em casos mais graves, o médico pode entrar pela anticâmara e realizar procedimentos, sem que seja interrompido o tratamento hiperbárico deste e dos outros pacientes. Como os ambientes destas câmaras são comprimidos com ar, os pacientes usam máscaras, capuzes ou tubos endotraqueais para inalarem o O₂ (MARCONDES; LIMA, 2003). Rech et al. (2008) mencionam que o oxigênio pode ser fornecido através de máscaras, quando o paciente está em câmara de ar comprimido, ou pela pressurização do próprio ambiente.

De acordo com Mills e Bryson (2006) as câmaras *monoplacé* são universalmente mais numerosas. As câmaras *multiplacé* são menos disponíveis facilmente mas permite o acesso direto ao paciente durante o tratamento; contudo, elas requerem uma infraestrutura muito maior e um maior número de pessoal treinado. Como é preciso compreender melhor os efeitos da câmara hiperbárica através de estudos experimentais, foi construído um protótipo de câmara hiperbárica portátil, apropriada para animais de pequeno porte, já que não é possível, devido ao alto custo, o acesso às existentes. A câmara hiperbárica de acrílico pode ser utilizada para pesquisa em animais de pequeno porte devido a ser transparente, ao seu baixo custo e fácil construção, bem como, à facilidade de higienização. Esta câmara hiperbárica de acrílico tem como vantagem permitir a visualização do animal durante todo o experimento, e acompanhar sua variação de comportamento (Figura 3) (PEREIRA; TELES; NETO, 2001).

Diante das limitações sobre a pouca disponibilidade deste equipamento para uso em animais, os autores Rech et al. (2008) desenvolveram uma câmara hiperbárica com características similares àquelas usadas para seres humanos. A manutenção dela é de baixo custo e deve ser feita preventivamente depois de centenas de horas de uso. A

possibilidade de uso do equipamento em um grande número de animais por sessão trouxe uma vantagem operacional para diminuir os custos com os gases, energia elétrica e melhorar o desempenho do pessoal médico e paramédico. O equipamento mostrou uma extrema maleabilidade de uso em diferentes espécies e números de animais. Em acordo com as divisões das gaiolas, há espaço suficiente para o número de animais em cada sessão como segue: vinte camundongos, dez ratos/hamsters, seis coelhos, quatro gatos, um cão, um suíno. O número máximo e mínimo depende da raça, peso e idade do animal. A câmara é capaz de armazenar diferentes tipos de animais de diferentes tamanhos ao mesmo tempo. A divisão interna em gaiolas individuais criou um lugar *multiplace* onde os animais podem permanecer acordados e com conforto, sem risco de agressão, comportamento canibal, ou problemas indesejáveis (Figuras 4 e 5).



Figura 1- Câmara Monoplace Sechrist (MARCONDES; LIMA, 2003).
Fonte: www.scielo.br



Figura 2- Câmara Multiplace Embraos (MARCONDES; LIMA, 2003).
Fonte: www.scielo.br



Figura 3- Câmara hiperbárica com recipiente plástico (PEREIRA; TELES; NETO, 2001). Fonte: www.scielo.br/acb



Figura 4- Vista frontal da câmara hiperbárica mostrando a tampa (flecha negra longa) com visor de acrílico (flecha branca curta) e parede divisória interna espessa acima/abaixo (flecha branca longa) Rech et al. (2008).
Fonte: www.scielo.br/acb



Figura 5- Vista superior da gaveta acrílica com os ratos em compartimentos separados, prontos para serem colocados nas prateleiras no interior da câmara Rech et al. (2008). Fonte: www.scielo.br/acb

2.2- A OHB e o estudo dos gases

Para compreender a aplicação da OHB, Reece (1996) segue primeiramente com a explicação de que várias leis físicas são muito úteis no estudo dos gases. A *lei de Boyle* relaciona pressão com volume. Se a massa e temperatura de um gás em uma câmara permanece constante mas a pressão é aumentada ou diminuída, o volume do gás varia inversamente com a pressão:

$$\text{Volume} = \text{Constante} / \text{Pressão}$$

A *lei de Charles* menciona o efeito da temperatura sobre o volume do gás. Se a pressão de uma dada quantidade de gás permanece constante mas a temperatura varia, o volume do gás aumenta diretamente na proporção do aumento na temperatura:

$$\text{Volume} = \text{Constante} \times \text{Temperatura}$$

Finalmente, uma lei muito importante para compreender é a *lei de Henry*, que se relaciona aos volumes de gases que se dissolvem na água. Especificamente, a quantidade de gás dissolvido na água em equilíbrio é afetada pela pressão do gás ao qual a água é exposta e também pelo coeficiente de solubilidade do gás, sendo diretamente proporcional a cada um deles.

$$\text{Volume} = \text{Pressão} \times \text{Coeficiente de Solubilidade}$$

Os gases exibem taxa líquida de difusão em resposta às diferenças de pressão. A difusão líquida ocorre das áreas de maiores pressões para as de baixa pressão, e isto se aplica aos gases na mistura, gases em solução e gases da fase gasosa para o estado de gás dissolvido (aplicação da *lei de Henry*).

De acordo com o postulado pela lei de Dalton, fundamentada nas experiências de Bertholet, a pressão total, exercida por uma mistura de gases, é igual à soma das pressões parciais dos gases que compõem essa mistura. Assim, a pressão parcial (P_p) de um gás constituinte de uma mistura gasosa, corresponde à pressão que o gás considerado teria, se ocupasse sozinho o volume total da mistura, ou seja, o valor da pressão parcial do gás é igual ao produto do valor da pressão total da mistura pela percentagem desse mesmo gás ($P_p = \text{Pressão total da mistura} \times \% \text{ do gás}$) (SOUSA, 2002).

2.3- O transporte de oxigênio no organismo e a fisiologia da respiração

Tucker (2007) explica que assim que o oxigênio se difunde através da membrana alvéolo-capilar, este é transportado pelo sangue até os locais de metabolismo. O oxigênio pode ser carregado no sangue por dois mecanismos. O oxigênio pode estar dissolvido no plasma; a quantidade dissolvida depende da solubilidade e da pressão parcial de oxigênio (PO_2). Apesar da PO_2 de quase 100mmHg, a baixa solubilidade do oxigênio faz com que cerca de 3% do oxigênio seja transportado no estado dissolvido. O segundo método de transporte é a combinação com a hemoglobina. A concentração sanguínea de oxigênio é a quantidade de oxigênio realmente associada à hemoglobina. A porcentagem de hemoglobina combinada com o oxigênio (porcentagem de saturação) é calculada pela derivação da relação entre conteúdo de oxigênio/capacidade de transporte de oxigênio.

Dessa forma, Iazzetti e Mantovani (1998) acrescentam que o transporte de oxigênio entre o ar inspirado e a sua utilização pelos tecidos passa por várias etapas, ao longo das quais a PO_2 vai se reduzindo até que as moléculas deste gás possam ser efetivamente utilizadas como oxidante final, na cadeia respiratória das cristas mitocondriais. Qualquer comprometimento, em alguma destas fases, que possa diminuir o aporte de oxigênio a determinado tecido, em níveis críticos, resultará em hipóxia e provocará metabolismo anaeróbio, acidose láctica, lesão celular, hipercalemia e falência de tecidos e órgãos.

No contexto fisiológico, Reece (1996) esclarece, resumidamente, que quando o oxigênio é consumido pelas células corporais, ele é recomposto através do oxigênio em solução no meio interno (água intersticial) celular. Por sua vez, o oxigênio intersticial é recomposto pelo oxigênio, em solução, contido no plasma que por sua vez é liberado pelos eritrócitos. Finalmente, o oxigênio em solução na água dos eritrócitos é provido pela hemoglobina que o trouxe dos pulmões. Quando o sangue depletado de oxigênio chega aos pulmões, ocorre uma difusão inversa de oxigênio dos alvéolos para a água intersticial, seguida pela difusão de oxigênio para a água do plasma e eritrócitos na corrente sanguínea e finalmente difusão da hemoglobina nos eritrócitos. Simultaneamente, quando o sangue venoso alcança os capilares pulmonares, o dióxido de carbono em solução na água plasmática começa a se difundir em direção dos alvéolos. A ventilação dos alvéolos diminui a PCO_2 e estabelece o gradiente de pressão. A perda de dióxido de carbono da água plasmática é seguida pela perda do dióxido de carbono que está em solução na água eritrocitária. O equilíbrio da reação de hidratação favorece, então, a formação de CO_2 e H_2O do H_2CO_3 por causa da perda de dióxido de carbono, e a desidratação do ácido carbônico prossegue. Todas as reações que permitiram previamente o transporte de dióxido de carbono são agora revertidas, de modo que o dióxido de carbono possa ser perdido nos pulmões. As reações inversas são facilitadas porque a hemoglobina se torna oxigenada. Esta última forma é mais ácida e, desta maneira, libera íons hidrogênio. Tais íons hidrogênio combinam-se com íons bicarbonato para formar ácido carbônico, o qual por sua vez é desidratado em dióxido de carbono e água.

Transporte de CO_2 no tecido: $H_2O + CO_2 \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$

Transporte de CO_2 no alvéolo pulmonar: $H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$

2.4- Aplicação da OHB no processo de reparação tecidual

A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) é descrita por Marcondes e Lima (2003) como uma forma de terapêutica realizada através de uma câmara hiperbárica, em cujo interior há O_2 ou ar comprimido a uma pressão maior que a pressão atmosférica. Os pacientes sofrem o efeito do gás sob pressão no interior da câmara, onde respiram O_2 puro. De acordo com a pesquisa dos mesmos, a OHB é uma terapêutica coadjuvante aplicada em feridas de difícil cicatrização, principalmente naquelas que se apresentam cronicamente hipóxicas. Desse modo, a OHB tem por finalidade o incremento da

pressão parcial de O_2 (PO_2) para permitir uma difusão maior de O_2 dos vasos sanguíneos para os tecidos. Tal aplicação, parte do princípio de que a taxa de O_2 nos tecidos lesados seja menor que a taxa fisiológica normal, o que provoca o retardamento da cicatrização; porém quando há o incremento de O_2 ocorre a aceleração da cicatrização. Neste contexto, a OHB age na estimulação da angiogênese, mais especificamente, na etapa da síntese de colágeno, o qual serve como uma substância estrutural para a formação de vasos sanguíneos; através da alta pressão parcial de O_2 e baixa taxa de lactato. A hiperóxia promovida pela OHB também estimula a produção de fatores de crescimento endotelial produzidos pelos macrófagos. A angiogênese corresponde ao crescimento de novos vasos sanguíneos capilares a partir dos vasos preexistentes nas áreas que antes não eram ocupadas por tecido vascular. Ela consiste em um evento complexo, que depende da interação da matriz extracelular com citocinas que estimulam a migração e a proliferação de células endoteliais. A fase inicial da angiogênese envolve mais a migração de células que a divisão celular; os capilares sanguíneos íntegros ou recém-danificados são estimulados por fatores angiogênicos a permitirem a migração de colunas de células endoteliais capilares na direção do local da lesão. Embora esteja ocorrendo invasão de células capilares na ferida, a proliferação endotelial também tem início (HOSGOOD, 2003). Eming et al. (2007) afirmam que a função normal do tecido requer um fornecimento adequado de oxigênio através dos vasos sanguíneos.

No tratamento de feridas hipóxicas e isquêmicas, os efeitos mais importantes da oxigenação hiperbárica são o estímulo da diferenciação e proliferação dos fibroblastos, aumento da formação do colágeno e tecido conjuntivo, neovascularização aumentada, e estimulação da lise microbiana pelos leucócitos (NIINIKOSKI, 2004). A síntese de fibroblastos e colágeno modificado, ambas atividades requerem relativamente uma alta pressão parcial de oxigênio. A oxigenoterapia hiperbárica pode promover a cicatrização pelo estímulo da atividade fibroblástica e formação de colágeno (SENIOR, 2000). As células fibroblásticas são responsáveis pela síntese da verdadeira matriz extracelular no local da ferida. A matriz extracelular provisória é substituída gradualmente por uma matriz extracelular colagenosa. O primeiro colágeno intersticial presente é do tipo III, uma molécula de colágeno relativamente abundante nos vasos sanguíneos e associada ao conteúdo capilar do tecido de granulação. O fibroblasto é responsável pela produção de colágeno tipo I, que se torna o principal constituinte da ferida. A produção do colágeno tipo I sobrepuja com rapidez o colágeno do tipo III na ferida e, à medida que o colágeno amadurece, há um aumento acentuado na proporção de colágeno tipo I com

relação ao colágeno do tipo III. Além disso, o colágeno é responsável pela secreção de proteoglicanos e glicoproteínas da matriz extracelular, que também compõem a matriz extracelular (HOSGOOD, 2007).

Nesse sentido, Haltern et al. (2000) afirmam que o oxigênio hiperbárico melhora a oxigenação tecidual, estimula mecanismos importantes na cicatrização da ferida e exerce efeitos benéficos em outros processos bioquímicos e celulares. A partir disso, Falanga (2005) determina que a cicatrização de uma ferida cutânea requer uma integração bem orquestrada dos complexos eventos biológico e molecular da migração e proliferação de células, da deposição de matriz extracelular e remodelação. Respostas celulares aos mediadores inflamatórios, fatores de crescimento, citocinas, e às forças mecânicas, devem ser apropriadas e precisas. Numa visão um pouco mais detalhada Strodtbeck (2001) explica que a cicatrização de feridas é um processo fisiológico que envolve uma série sequenciada contudo de estágios que se sobrepõe. O primeiro estágio, a hemostasia, ocorre imediatamente no momento da injúria. Durante a hemostasia, uma matriz provisória sela o local da injúria e inicia o processo de cicatrização. O segundo estágio, a inflamação, é desencadeado pela liberação de uma variedade de mediadores liberado pelas células e capilares do tecido danificado, plaquetas ativadas, as citocinas delas e os produtos da hemostasia. Durante o terceiro estágio, a superfície da ferida é coberta por uma nova pele e a integridade estrutural e vascular são restauradas enquanto um tecido de granulação preenche o defeito. O estágio final, a remodelação, é responsável pela maturação do tecido de granulação para tecido maduro e/ou cicatriz.

De acordo com isso, Hosgood (2007) declara que as citocinas regulam a proliferação celular como fatores de competência (p.ex., fator de crescimento derivado de plaquetas), que atuam na fase G_1 , ou fatores de progressão (p.ex., o fator de crescimento semelhante à insulina 1), que agem promovendo a célula através do ciclo de proliferação. As citocinas são também quimiotáticas, estimulando células a migrarem para a ferida. Além disso, as citocinas direcionam a célula a produzir componentes específicos necessários para o reparo da matriz extracelular, incluindo proteínas, enzimas, proteoglicanos e glicoproteínas de inserção. Igualmente, Mutsaers et al. (1997) evidenciam que as citocinas exercem um papel importante na regulação da função celular tal como a proliferação, a migração e síntese de matriz que provavelmente exerce um papel chave na regulação da iniciação, da progressão e resolução da ferida. Gottrup (2004) acrescenta que o principal componente da nutrição é oxigênio, que é

criticamente importante para a cicatrização da ferida pela produção de tecido de granulação e para assegurar a resistência contra infecções (Figuras 6 e 7).



Figura 6- Câmara hiperbárica para pequenos animais. Fonte: www.petbrasil.com.br



Figura 7- Foto de um gato com ferida cutânea crônica na região abdominal, sendo comparada com os resultados obtidos depois de 12 sessões por 60 minutos através da OHB. Fonte: www.petbrasil.com.br

2.5- Os radicais livres oxigenados no combate de infecções

De acordo com Bakker (2000) o oxigênio hiperbárico também aumenta a habilidade fagocítica dos leucócitos, é letal para certas bactérias anaeróbias e inibe a formação de toxinas de outras anaeróbias. Marcondes e Lima (2003) mencionam que a OHB age no combate às infecções na área da lesão através do desencadeamento do mecanismo oxidativo, onde os leucócitos iniciam a produção de uma série de substâncias oxigenadas durante a fagocitose para eliminar os microrganismos. Dessa forma, a ação bactericida da OHB consiste no estímulo da síntese de radicais livres de oxigênio que são nocivos para os microrganismos e no aumento da oferta de O_2 , em que reduz a glicólise anaeróbia, ocasião que faz a produção de ácido láctico causar a lesão de polimorfonucleares.

Quando uma partícula é ingerida por um neutrófilo ocorre uma série de eventos bioquímicos que promovem a destruição da partícula. Em primeiro lugar há uma facilitação da glicose que resulta na produção de uma grande quantidade de ácido láctico dentro do fagolisossomo. Isto serve para providenciar um ambiente ótimo para a atividade das enzimas proteolíticas dos lisossomos. Em segundo lugar, e o mais importante, há uma facilitação da derivação da hexose monofosfato evidenciada por um aumento marcante no consumo de oxigênio celular. Esta explosão respiratória resulta em um turnover aumentado do fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido ($NADPH_2$). A reciclagem de $NADPH_2$ por meio da atividade das enzimas superóxido desmutase e mieloperoxidase resulta na produção de metabólitos de oxigênio altamente reativos. Entre estes estão incluídos peróxido de hidrogênio ânion superóxido (O_2^-), oxigênio singlete, radicais hidroxilas, cloraminas e aldeídos que são muito tóxicos para os microrganismos (TIZARD, 1987).

2.6- A importância da tensão de oxigênio tecidual

Lebel et al. (2007) afirmam que a baixa tensão de oxigênio ao redor da ferida é um dos fatores críticos que mutuamente acelera o progresso de uma úlcera crônica. Acredita-se que a oxigenoterapia hiperbárica melhora a cicatrização da ferida pelo aumento da tensão de oxigênio ao redor da ferida. Então, Bakker (2000) reforça que o oxigênio exerce um importante papel na fisiologia da cicatrização da ferida. A OHB pode aumentar a tensão de oxigênio tecidual para níveis onde a cicatrização da ferida pode ser esperada. Korhonen (2000) investigou a possibilidade de mensuração da tensão de O_2 e CO_2 em tecidos animais, bem como seus efeitos. Para isto, ratos foram

utilizados como modelo experimental durante o tratamento com oxigênio hiperbárico. Depois de realizar o experimento, ele verificou um aumento cinco vezes maior nos níveis de tensão de O₂ subcutâneo e aumento duas vezes maior de CO₂ comparado com os níveis iniciais. Concomitantemente, neste mesmo trabalho, 33 pacientes diagnosticados com fasciíte perineal necrotizante ou síndrome de Fournier submeteram-se ao desbridamento cirúrgico do tecido necrótico, com incisão e drenagem das áreas envolvidas; e antibioticoterapia associada a OHB a 2,5 pressão atmosférica absoluta (ATA) e cuidado cirúrgico intensivo. Em seguida, o autor constatou que os pacientes que se submeteram à OHB por 2-12 vezes sobreviveram e apenas 3 pacientes faleceram (9,1%). Além disso, foram mensuradas as pressões parciais de O₂ (PO₂) e CO₂ (PCO₂), tanto na área da lesão quanto na área de tecidos saudáveis, em que no tecido subcutâneo e no sangue arterial de 6 pacientes, participantes do trabalho, aferiu-se uma PO₂ subcutânea regularmente maior na circunvizinhança da área infectada do que em tecido saudável. Desse modo, o autor concluiu que o tecido hiperoxigenado, ao redor da área infectada, é um fator significativo na prevenção de microrganismos invasores.

2.7- A potencialização dos antibióticos pelo oxigênio hiperbárico

Marcondes e Lima (2003) citam que a OHB promove ação sinérgica de alguns grupos de antibióticos como: sulfonamidas, trimetoprim, alguns antibióticos beta-lactâmicos e especialmente os antibióticos aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina, tobramicina, netilmicina, sisomicina) que são potencializadas pela presença de O₂. Eles acrescentam que o uso da OHB deve ser concomitante com a antibioticoterapia, pois o uso isolado, no caso de pacientes humanos, não é possível devido ser necessárias pressões excessivamente elevadas e exposição prolongada para ter ação bactericida.

Com base nisso, Rossi et al. (2005) perceberam, que de seis pacientes tratados através da combinação do oxigênio hiperbárico com antibiótico, a ocorrência deste tipo de sinergia em cinco pacientes (dois com osteomielite crônica e três com lesões cutâneas e de partes moles) que não estavam respondendo à antibioticoterapia convencional. Os antibióticos sistêmicos podem ser utilizados de modo profilático ou terapêutico. Os antibióticos selecionados para a profilaxia antimicrobiana devem ser eficazes contra o microrganismo com maior probabilidade de causar infecção pós-operatória da ferida, e devem ainda estar em concentrações adequadas no tecido no momento da contaminação ou dentro de horas após isso. Quando utilizados profilaticamente, os antibióticos não terão continuidade no pós-operatório. Antibióticos

comumente usados como profilaxia incluem as cefalosporinas, as combinações de trimetoprim-sulfa, a gentamicina, as penicilinas, as quinolonas e várias combinações. Curiosamente, a ampicilina é empregada com frequência como um agente tanto profilático como terapêutico para as feridas traumáticas superficiais. O uso terapêutico de antibióticos sistêmicos baseia-se na cultura e nos testes de sensibilidade, se possível. Muitas vezes, a administração de antibióticos sistêmicos a pacientes com feridas em processo de cicatrização é desnecessariamente prolongada por clínicos bem-intencionados. Assim que a ferida entra na fase de reparo e uma camada de tecido de granulação está presente, o efeito de barreira e a irrigação sanguínea abundante conferida por esse tecido tornam a ferida resistente à infecção, e é recomendável a interrupção da antibioticoterapia (WALDRON; ZIMMERMAN-POPE, 2007).

2.8- A OHB adicionada aos tratamentos convencionais

Os tratamentos comuns para infecções incluem o desbridamento, reconstrução de *flap* tecidual e irrigação (MILLS; BRYSON, 2006). A excisão da ferida corresponde à remoção completa de uma ferida, resultando em margens cirúrgicas apropriadas para a oclusão imediata. O desbridamento é o processo de remoção de tecido desvitalizado de uma ferida; muitas dessas feridas necessitarão de oclusão tardia. O objetivo consiste em converter a ferida a um estado de “limpeza”, contendo tecido com irrigação sanguínea adequada para cicatrização normal. A causa mais comum de retardo na cicatrização da ferida e infecção subsequente é o desbridamento inadequado. A extensão do desbridamento cirúrgico varia com o tipo de ferida e o grau de dano ou contaminação. As lacerações por instrumento cortante talvez não necessitem de desbridamento, enquanto aquelas com dano tecidual extenso podem exigir ampla exploração e desbridamento agressivo (WALDRON; ZIMMERMAN-POPE, 2007).

Nesta ocasião, Lima et al. (2003) priorizam que no tratamento da gangrena gasosa clostridiana e da fasciite necrotizante, a OHB tem grande valia, não como tratamento isolado, mas associados aos debridamentos cirúrgicos necessários e à antibioticoterapia apropriada, desde que a indicação seja adequada e o tratamento seja instituído o mais precocemente possível, visando à diminuição da alta taxa de mortalidade normalmente encontrada nesse tipo de patologia. Korhonen et al. (1999) trataram 53 pacientes diagnosticados com gangrena gasosa clostridiana, os quais foram submetidos ao debridamento cirúrgico, antibioticoterapia de largo espectro e séries de OHB a 2,5 ATA. Isto resultou na sobrevivência da maior parte dos pacientes, situação

atribuída ao fato da OHB propiciar a diminuição da toxemia sistêmica e a prevenção da propagação da infecção, o que trouxe melhoras na recuperação dos mesmos. Apenas 12 pacientes morreram (22,6%). Nesta ocasião, os autores constaram que a eficácia da OHB está relacionada ao diagnóstico precoce e a aplicação imediata da terapia apropriada. Glad, Bouhoutsos e Douglass (1965) confirmaram a recuperação e a eliminação da infecção anaeróbia em quatro pacientes que foram tratados com OHB a 3 ATA, onde em dois deles foram feito o debridamento cirúrgico e nos outros dois foram realizadas duas incisões múltiplas na área da lesão.

Depois de várias pesquisas, de autores variados, limitadas ao tratamento de doenças de ossos longos com OHB, Triplett et al. (1982) desenvolveram um estudo com objetivo de verificar a eficácia da OHB no tratamento de osteomielite mandibular, para tanto, eles inocularam *Bacteroides melaninogenicus* na mandíbula de coelhos, as quais foram fraturadas cirurgicamente. Depois de dois meses diagnosticou-se osteomielite mandibular nos animais, que foram divididos aleatoriamente em dois grupos durante o tratamento. Desse modo, os animais tiveram tratamento diferenciado: um grupo tratado com OHB à 2 atmosferas (atm) por duas horas durante quarenta dias e o outro grupo que foi tratado ao ar ambiente. A partir disso, constatou-se que a OHB não determinou a eliminação da osteomielite crônica, mas, mesmo assim, observou-se uma melhora no seio da cicatrização, reparação óssea e mobilidade diminuída no local da fratura. Paim et al. (2003) mencionam que a osteomielite crônica multifocal recorrente é uma doença inflamatória, com acometimento de um ou mais ossos, sem patógenos isolados nas áreas afetadas, sendo o envolvimento da mandíbula raramente descrito na literatura. A osteomielite crônica multifocal recorrente da mandíbula pode apresentar um curso doloroso prolongado, com intervalos de atividade e remissão do processo inflamatório. O seu reconhecimento é importante para evitar uma antibioticoterapia prolongada e procedimentos invasivos desnecessários.

2.9- A OHB e a regeneração de ligamentos articulares

Com o objetivo de verificar os efeitos de diferentes exposições à OHB na cicatrização de ligamentos Ishii et al. (2002) realizaram um experimento com 44 ratos que tiveram os ligamentos dos membros posteriores lacerados, os quais foram divididos em diferentes grupos de tratamento com câmara hiperbárica, que consistia em submetê-los à OHB sob pressão e tempo variáveis. Dessa maneira, o grupo controle respirou oxigênio hiperbárico a 1atm por 60min e, em um único dia de exposição, os demais

grupos inalaram oxigênio hiperbárico a 1,5atm por 30min (grupo II), pressão de 2atm por 30min (grupo III) e o quarto grupo OHB à pressão de 2atm por 60min. Depois de 14 dias, os autores analisaram os resultados do tratamento pela inspeção, histologia e pela expressão do RNAm pro- α (I). Em seguida, os autores notaram que o tratamento do quarto grupo, naquelas condições, foi o mais efetivo, pois eles perceberam uma aceleração da deposição de matriz extra-celular mensurada pela síntese de colágeno. Em um outro trabalho envolvendo lesão de tendão, Hsu et al. (2004) ao investigarem o efeito da OHB sobre a tendinopatia induzida pela colagenase no tendão patelar de coelhos, constataram que a OHB pode aumentar a síntese de colágeno durante o processo de cicatrização precoce. Pois os autores observaram que a última carga de tensão no tendão nos animais submetidos à OHB foi 34,8% maior que no grupo controle com 10 semanas depois do tratamento. Além disso, eles verificaram que a concentração de hidroxiprolina aumentou 82,2% simultaneamente em tendões tratados com OHB, quando comparados com as concentrações dos tendões do grupo controle. Tais resultados levaram os autores a validar a efetividade da OHB no tratamento da tendinopatia.

2.10- A OHB no tratamento de lesões isquêmicas

De maneira concisa, Costa-Val et al. (2003) afirmam que a oxigenoterapia hiperbárica possui fundamentos científicos para ser indicada em situações que envolvam eventos de reperfusão, de isquemia e de infecções. A partir disso, Costa-Val, Nunes e Silva (2006) realizaram um estudo comparativo sobre os efeitos da OHB em ratos submetidos à congestão hepática por meio da ligadura das veias hepáticas, onde foram pesquisadas alterações histológicas dos fígados e baços entre os animais dos dois grupos. Através disso, observou-se uma atenuação das alterações histológicas que foram relacionadas à capacidade da OHB de reduzir a resposta inflamatória sistêmica após condições clínicas graves. Essa conclusão foi baseada nos achados da histologia hepática e esplênica, onde se diagnosticou trombose nas veias hepática, porta e centrolobular em cinco (33%) dos 15 animais do grupo 1 e em nenhum dos 15 animais do grupo 2 devido os últimos terem sido tratados com OHB. Observou-se também necrose dos hepatócitos de grau acentuado em sete (46,7%) e leve em oito (53,3%) dos 15 animais do grupo 1; no grupo 2 esta alteração histopatológica foi predominantemente leve. Por último, constatou-se a presença de células de Kupfer muito proeminentes e hipertrofiadas em 14 (93,3%) dos animais do grupo 1; nos animais do grupo 2 as células

de Kupfer estavam pouco proeminentes e hipertrofiadas. Quanto as alterações histológicas esplênica observou-se congestão acentuada da polpa vermelha em 6 (40%) e moderada em nove (60%) animais do grupo 1; nos animais do grupo 2 a congestão da polpa vermelha foi considerada moderada. Além disso, houve hemossiderose em 14 animais (93,3%) do grupo 1 considerada moderada ou acentuada; nos do grupo 2, ao contrário, a hemossiderose foi considerada leve.

2.11- A OHB e a regeneração do tecido hepático

Tolentino et al. (2006) avaliaram os efeitos da OHB na regeneração hepática e a relação com a função mitocondrial em ratos que passaram por uma hepatectomia parcial (70%) e foram tratados com duas sessões de OHB por 90min a 2atm, dessa forma eles constataram que o oxigênio hiperbárico estimula a regeneração hepática entre 24 e 48 horas, pois perceberam o aumento do peso seco do fígado remanescente, aumento do índice de regeneração e do conteúdo do DNA hepático, índice de proliferação hepática significativamente alto em 48 horas após a cirurgia. Além disso, os autores afirmaram que não houve diferença significativa nos níveis séricos de aminotransferases e que a respiração mitocondrial revelou um consumo de O₂ reduzido (classe 3).

Numa outra ocasião, Ozdogan et al. (2005) mostraram em seus estudos que os resultados sugerem que o tratamento com OHB melhora e aumenta a função hepática em ratos cirróticos depois de submeterem-nos à hepatectomia (40%), pois observaram que o oxigênio hiperbárico pode exercer efeito benéfico no pós-operatório sobre as função e regeneração hepáticas em pacientes cirróticos. Segundo os mesmos, isto se baseou nos resultados do experimento que apresentou índice de classe de antígeno nuclear de proliferação celular maior no grupo de animais tratados com oxigênio hiperbárico do que naqueles que não foram tratados com a associação dessa terapia, em que ambos os grupos sofreram hepatectomia e tiveram cirrose induzida por tetraclorocarbono; além disso, os níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) foram significativamente menores no grupo de animais cirróticos tratados com OHB do que no grupo sem tratamento hiperbárico.

Hosgood (2007) enfatizou que a regeneração secundária hepática está relacionada ao fato do fígado ter conservado tendências quase embrionárias devido à facilidade regenerativa. Segundo a autora, a hipertrofia hepática envolve o aumento de atividade mitótica e uma grande hipertrofia das células restantes. A mesma acrescenta que os mecanismos da capacidade regenerativa, do referido órgão, ainda não estão

esclarecidos, porém acredita-se que haja um envolvimento de hormônios como a insulina e o glucagon que, embora os níveis não se encontraram aumentados, parece que ocorre maior captação pelo tecido hepático residual, fato que é tomado como sinal da regeneração.

2.12- A eritropoiese sob influência da OHB

Costa-Val et al. (2007) analisaram a histologia do fígado e do baço de ratos que foram submetidos à OHB e verificaram apenas uma redução significativa da eritropoiese extramedular hepática. Isto os levaram a concluir que a OHB causa a diminuição da eritropoiese extramedular hepática, sem comprometer as outras estruturas dos fígado e baço. Esses autores associaram tal conclusão ao fato de um ambiente rico em oxigênio causar uma hiperóxia transitória nos animais, que resulta na provável inibição da produção da eritropoietina, hormônio responsável pelo estímulo da eritropoiese e geralmente liberado quando o organismo apresenta situação de hipóxia (Figuras 8 e 9). Um tecido hipóxico é, por conseguinte, o único estímulo que desencadeia e estimula a produção de fatores estimulantes da eritropoiese em ratos adultos (NE ČAS E NEUWIRT, 1969).

Os ajustes na produção e liberação de eritrócitos são mediados pela *eritropoietina*, uma glicoproteína circulante com peso molecular de aproximadamente 23.000. A eritropoietina, uma substância produzida pelo rim em resposta à hipóxia, estimula, certas células tronco na medula óssea a se diferenciar em pró-eritroblastos (DICKSON,1996). A eritropoiese (formação de células vermelhas) é um processo contínuo. Sob condições de hipóxia causada por um número inadequado (anemia) ou funcionamento deficiente dos eritrócitos, os tecidos não são supridos com oxigênio suficiente. Como resultado, um fator humoral é liberado dos tecidos e estimula a eritropoiese. A substância é chamada eritropoietina (EPO). Esta não é nem a vitamina B12 nem o fator intrínseco de Castle. O rim é o principal local de produção de EPO nos adultos e muitas espécies (a única fonte no cão). A produção extra-renal de EPO em certos animais e seres humanos ajuda a manter a eritropoiese em casos de anemia provocada por doença renal grave. É durante esse tempo que as células teciduais hipóxicas, em geral, podem produzir EPO. Quando a EPO é liberada, estimula a formação de eritrócitos na medula óssea. A EPO estimula células-tronco comprometidas, incluindo proeritroblastos, eritroblastos basófilos e eritroblastos policromatófilos jovens, para aumentar sua atividade mitótica no sentido de acelerar a

produção e liberação de eritrócitos. Como resultado, pode ser vista uma reticulose em animais hipóxicos ou quando a EPO é injetada em animais (SWENSON, 1996).

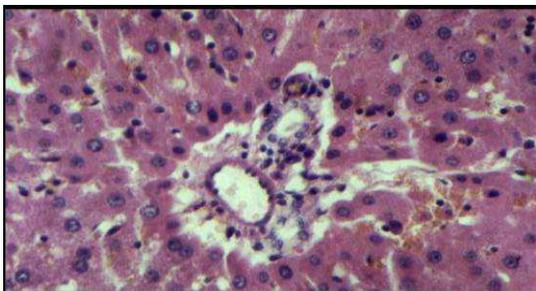


Figura 8- Microfotografia da histologia hepática através do microscópio ótico de um animal do grupo 1. Áreas de eritropoiese extramedular no espaço porta (periportal) são observadas (400x) Costa-Val et al. (2007). Fonte: www.scielo.br/acb

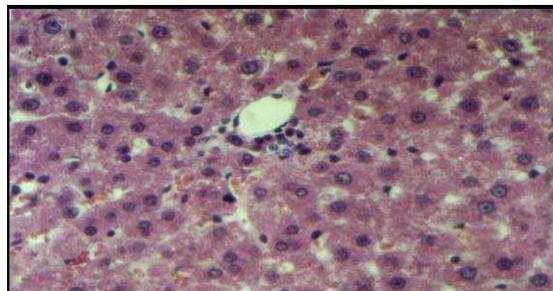


Figura 9- Micrografia da histologia hepática através do microscópio ótico de um animal do grupo 2. Uma grande redução da eritropoiese extramedular no espaço porta (periportal), em comparação com a figura 8, é notada. Colorida por hematoxilina-eosina (400x) Costa-Val et al. (2007). Fonte: www.scielo.br/acb

2.13- Os mediadores inflamatórios sob influência da OHB

Lin et al. (2005) afirmaram que exposições repetidas atenuam significativamente os mediadores inflamatórios, radicais livres e a mortalidade de ratos por endotoxinas; ao desenvolver um trabalho que visava estimular o estresse oxidativo por lipopolissacarídeos injetados em ratos, que foram tratados com aminoguanidina, inibidor da síntese do óxido nítrico (NO), ou OHB a 2atm por 60min. Os resultados obtidos mostraram a detecção do aumento do fator necrótico tumoral (TNF- α) e NO, inibição significativa da vasorreatividade induzida pelo polissacarídeo, mortalidade e produção de ânion superóxido vascular significativamente reduzida, obtidos através do tratamento com OHB e aminoguanidina. Ao contrário dos anteriores, os animais que foram tratados apenas com aminoguanidina não se recuperaram. Um aumento do óxido nítrico induz a vasodilatação enquanto a diminuição de NO induz a vasoconstrição. O dióxido de carbono aumenta a produção de NO e o oxigênio diminui a produção de NO pelas células endoteliais (Figura 10) (SLOVIS, 2008).

Na área da Medicina Veterinária, em relação às patologias inflamatórias, Slovis (2008) ressalta que a oxigenoterapia hiperbárica parece ser um adjuvante promissor para uma variedade de enfermidades equina, inclusive a laminite e outras injúrias isquêmicas (Figuras 11 e 12). Resumidamente, French e Pollitt (2004) descrevem que a laminite

aguda é caracterizada pela separação dermo-epidérmica lamelar do casco na zona da membrana basal. Segundo eles, esta doença ocorre em situações onde a captação de glicose pelas células basais lamelares está comprometida (doença equina de Cushing, obesidade, hiperlipemia, isquemia e septicemia) ou quando metaloproteinases lamelares são ativadas (sobrecarga de carboidrato alimentar).



Figura 10- Câmara hiperbárica para grandes animais. Fonte: www.equineox.com



Figura 11- Equino com laminite sendo conduzido para a sessão de OHB. Fonte: www.equineox.com/eqvets

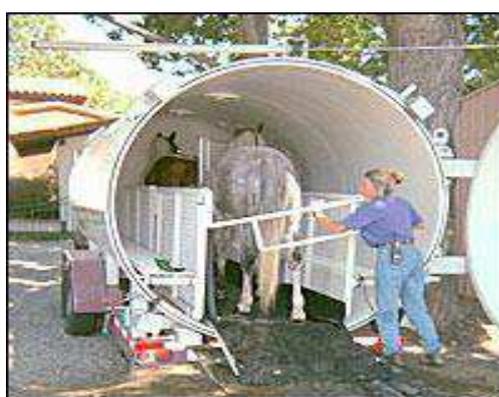


Figura 12- Câmara hiperbárica portátil para grandes animais. Fonte: www.equineox.com/hbos

3- DISCUSSÃO

Segundo Slovis (2008) o uso da OHB na Medicina Veterinária está na fase inicial. De acordo com este autor, a OHB está sendo utilizada com sucesso no tratamento de enfermidades equinas, como seguem: as enfermidades fúngicas (pneumonia fúngica); queimaduras térmicas; inalação de fumaça (monóxido de carbono); lesões encefálicas sem rupturas; edema do sistema nervoso central (SNC)/asfixia perinatal; neuropatias periféricas; lesões por esforço de esportes (rabdomiólise por esforço); celulite; síndrome compartimental; lesões isquêmicas (laminite).

Como visto no início, para se realizar esta modalidade terapêutica é necessário que o paciente seja introduzido numa câmara hiperbárica para que o mesmo inale oxigênio puro a 100% sob alta pressão, geralmente entre 2 e 3atm, para que a finalidade terapêutica do oxigênio seja obtida. Porém, uma das razões para o pouco uso desta terapia entre os profissionais da área veterinária é o fato da pouca disponibilidade de câmaras hiperbáricas para uso em animais. Dessa maneira, conhecendo a pouca disponibilidade e/ou a inexistência de câmaras hiperbáricas para tal finalidade e acrescentando o objetivo de obter uma compreensão melhor sobre os efeitos do oxigênio hiperbárico Pereira, Teles e Neto (2001) projetaram e desenvolveram uma câmara hiperbárica de acrílico para uso experimental em pequenos animais com a justificativa daquele material ser transparente, ter capacidade de suportar pressões acima de 1atm e devido a seu baixo peso, facilitar o transporte. Embora este equipamento apresente as suas vantagens, o mesmo apresenta o inconveniente de tratar apenas animais de pequeno porte, como roedores, e comportar um número pequeno de animais para serem tratados, adiciona-se a isto a durabilidade deste aparelho ter um tempo limitado, pois estes autores observaram depois de quatro anos de uso intermitente, da câmara, rachadura em uma das tampas.

Ao perceberem estas limitações Rech et al. (2008) arquitetaram e desenvolveram uma câmara hiperbárica segura e que comporta um número maior de animais de diferentes tamanhos e espécies, uma vez que os mesmos afirmam que com o avanço da tecnologia e o vasto conhecimento sobre o hiperbarismo, algumas normas foram estabelecidas para regular a construção, a manutenção, e o uso de câmaras hiperbáricas. A grande maioria delas é para serem usadas em humanos e é incomum verificar referências na literatura biomédica sobre câmaras hiperbáricas focadas especialmente para uso animal (em veterinária ou em experimentos animais).

De acordo com Mutschler e Muth (2001) o efeito fisiológico direto da inalação do oxigênio hiperbárico é o aumento do volume da fração de oxigênio transportado no plasma e assim torna-se disponível para o metabolismo celular. Segundo Reece (1996), Waisman (1998), Lacerda et al. (2006) e Sousa (2007), este efeito é explicado pela *lei de Boyle*, pois o aumento da pressão sobre o gás diminui o tamanho das bolhas de gás o que gera o incremento do volume de oxigênio no plasma. Conseqüentemente, em concordância com a *lei de Henry*, este incremento da pressão sobre o gás aumenta a solubilidade do gás sobre o líquido, neste caso o plasma sanguíneo. Sobre o mesmo ponto de vista Jackson et al. (1994) e Senior (2000) concordam que a OHB atua na diluição e elevação do nível de oxigênio no plasma, os primeiros ainda acrescentam que tal efeito resulta na boa oxigenação para áreas com suprimento vascular marginal.

Através disso, vários autores, consultados durante este trabalho, afirmam que a OHB é uma terapia indicada para o tratamento de lesões em que a tensão de oxigênio é baixa. Enfaticamente, Robertson e Hart (1999) atestam que o suprimento contínuo de oxigênio mantém o metabolismo aeróbio devido à eficiente produção de ATP. Semelhantemente, Niinikoski (2004) acrescenta que a hiperoxigenação preserva e melhora da energia metabólica e reduz o edema em tecidos moles isquêmicos. Com respeito à redução do edema, Staples e Clement (1996) acreditam que isto ocorre devido haver inibição da vasoconstrição na área da lesão, embora ocorra a vasoconstrição sistêmica decorrente da combinação da pressão e do oxigênio, já que este encontra-se aumentado dissolvido no plasma. De maneira mais precisa, Antoniazzi (2007) esclarece que a vasoconstrição contribui para a formação secundária do edema devido nessa ocasião haver a reabsorção de líquidos no interstício, o que provoca o afastamento dos capilares e conseqüentemente agrava os quadros de hipóxia, que então provoca a dificuldade da difusão dos capilares para os tecidos, porém este autor chama a atenção para o fato de que a hipóxia não é agravada pela vasoconstrição provocada pela OHB, pois através da mesma há o aumento da PO_2 tecidual que favorece o aparecimento de uma grande concentração de oxigênio no plasma.

O uso da OHB parte da premissa de que o oxigênio tem participação indispensável na reparação tecidual. Pois, segundo Wattel e Mathieu (2005), o processo de cicatrização é dependente do gradiente de oxigênio na ferida, pois, de acordo com os mesmos, um evento de hipóxia retarda o processo de cicatrização e aumenta os riscos de ocorrer uma infecção. Do mesmo modo, Gottrup (2004) destaca que o aporte de oxigênio é essencial para a cicatrização, especialmente quando este processo está

comprometido pela injúria local e pela presença de infecção anaeróbia. Ainda sobre o mesmo assunto, Thackham, McElwain e Long (2008) sugerem que a hipóxia inibe o processo de cicatrização da ferida pelo bloqueio da proliferação do fibroblasto, da produção de colágeno, da angiogênese capilar como também favorece o aumento de infecções; além disso, estes autores enumeram outros motivos que causam a falha da cicatrização como o uso de corticosteroides, a formação de carcinoma de células escamosas, a infecção persistente e a pressão não aliviada. A partir disso, Antoniazzi (2007) destaca que a hiperoxigenação provoca efeitos contrários aos da hipóxia. Também de acordo, Kindwall, Gottlieb e Larson (1991) reforçam que os efeitos obtidos através do oxigênio hiperbárico são cruciais para o trabalho dos cirurgiões, pois de acordo com Zamboni et al. (2003) estes resultados são possíveis devido ao aumento da tensão de oxigênio tecidual que propicia um ambiente favorável para a reparação da ferida.

Um pouco mais além de Zamboni et al. (2003), Sousa (2002) determina que o aumento das pressões parciais de O_2 no ar alveolar, obtido pelo aumento da porcentagem de O_2 na mistura respiratória e/ou pelo aumento da pressão ambiente há consequentemente o aumento da quantidade de O_2 que se difunde para o capilar pulmonar e então é transportado pelo sangue. Este autor exemplifica que para tensões sanguíneas de O_2 iguais ou superiores a 100 mmHg, o aumento da capacidade de transporte sanguíneo de O_2 ocorre à custa da fração desse gás dissolvida no plasma, dessa forma uma concentração de 0,285 ml de O_2 /100 ml de plasma em ar ambiente, passa a ser em condições hiperbáricas (O_2 a 100% a 3 atm) para cerca de 6 ml de O_2 /100 ml de plasma, o que, segundo este autor, é o suficiente para suprir as necessidades metabólicas teciduais.

Validando as palavras de Sousa (2002), Got (1998) acrescenta que com o aumento do conteúdo arteriolar de O_2 , proveniente da inalação desse gás ocorre também o aumento da pressão transcutânea de oxigênio ($TcPO_2$), uma vez que esta está diretamente relacionada à pressão arterial de perfusão. Segundo este autor, a importância da mensuração da $TcPO_2$ realizada no nível do pé, e na perna quando necessário; deve-se ao fato de ser um exame útil em pacientes com arteriopatia dos membros inferiores, especialmente no paciente diabético, devido nesta ocasião a isquemia gerar problemas tróficos. Pois este método, de acordo com o mesmo, permite situar a origem isquêmica de males atípicos; quantificar a importância da isquemia; orientar a estratégia terapêutica para uma revascularização quando a $TcPO_2$ é baixa;

apreciar o efeito dos tratamentos médicos (equilíbrio da diabete, controle da infecção, tratamento vasoativo) e dos procedimentos de revascularização; definir o nível de amputação com as melhores chances de recuperação. Com isso, Niinikoski (2004) constatou em pacientes diabéticos com úlcera crônica que a tensão de oxigênio transcutânea (TcPO₂) ao redor da ferida acima de 400 mmHg em oxigênio hiperbárico a 2,5 atm ou acima de 50 mmHg em oxigênio puro normobárico prognostica o sucesso da cicatrização com a OHB adjuvante com alta precisão.

No caso de diabete, Lebel et al. (2007) evidenciam que a OHB reduz a necessidade iminente de amputações entre pacientes diabéticos com úlceras crônicas no membro inferior, já que de acordo com Millington e Norris (2000) infecções e amputações são as principais conseqüências decorrentes de úlceras não cicatrizantes no pé de pacientes diabéticos. Em Medicina humana, Gardner e Frantz (2008) enumeram que os fatores de risco para amputação incluem a idade, a doença vascular periférica, o baixo oxigênio transcutâneo, o fumo e o controle insuficiente da glicemia. Porém na Medicina Veterinária, segundo Hosgood (2007) não há relatos de que a diabete atue como fator importante na demora da cicatrização da ferida em animais, mas lembra que esta possibilidade não deve ser descartada, pois, segundo a autora, o animal diabético pode ser suscetível à infecção da ferida devido haver o comprometimento da função leucocitária, e nesta ocasião a mesma destaca a importância de reduzir a contaminação da ferida cirúrgica.

Nesta sequência, vários autores concordam em afirmar que baixas tensões de oxigênio exercem forte influência no estabelecimento de infecções, que causam a demora do reparo tecidual, porém quando ocorre o contrário estas infecções perdem a resistência e então ocorre a aceleração da regeneração do tecido injuriado. Neste sentido, Zamboni et al. (2003) sustentam a opinião de que a hipóxia e a infecção são responsáveis pela falha da cicatrização da ferida. Concordando com isso, Silva, Perpétuo e Miranda (2003) dão provas de que além da isquemia favorecer o crescimento bacteriano no local da lesão, ela também provoca a dificuldade da penetração de agentes antibacterianos na intimidade da lesão. Diante disso, Hopf e Holm (2008) destacam a essencialidade da manutenção da perfusão e da oxigenação da ferida, uma vez que esses fatores reduzem substancialmente a infecção do local em pacientes de risco, como também atestam sobre a utilidade do oxigênio hiperbárico no tratamento de uma série de infecções de tecidos moles e ossos em pacientes selecionados. A partir disso, Iazzetti e Mantovani (1998) asseguram que a sensibilidade bacteriana em relação à tensão de

oxigênio é variável, dependendo de vários fatores. Tensões de oxigênio acima de 4 mmHg são bactericidas para anaeróbios estritos. Anaeróbios aerotolerantes podem suportar níveis de até 60 mmHg. Em níveis equivalentes à normoxia, observa-se ação bactericida contra *Peptococcus magnus* (Peptoestreptococo), *Bacteroides fragilis* e *Clostridium perfringens*. A sensibilidade varia notavelmente entre espécies semelhantes, como, por exemplo, o *Clostridium septicum*, que é 50% menos suscetível que o *Clostridium tetani*, e depende do estágio de desenvolvimento do ciclo da bactéria. Embora esporos de *Clostridium perfringens* não sejam destruídos em hiperóxia hiperbárica, não ocorre germinação dos mesmos, nestas condições.

Partindo do pressuposto de que a hipóxia dificulta a penetração de agentes antimicrobianos, os pesquisadores desse assunto defendem que o oxigênio exerce um efeito sinérgico com alguns grupos de antibióticos. Nesta situação, Williams e Armstrong (1998) consideram que o oxigênio é uma droga, e como tal Antoniazzi (2007) destaca que um efeito muito importante da OHB é o sinergismo com antibióticos e antifúngicos. A respeito disso, Iazzetti e Mantovani (1998) reforçam que mecanismos como esses são de particular interesse medicinal já que nas reações bioquímicas o oxigênio pode deslocar substâncias tóxicas, exercer efeitos fisiológicos específicos e efeito sinérgico, tendo assim ação microbicida ou microbiostática direta ou indireta. Sousa (2002) e Slovis (2008) enfatizam que grupos de antibióticos como vancomicina, cotrimoxazole, nitrofurantoinas, rifamicinas, aminoglicosídeos, sulfonamidas, fluorquinolona têm atividade diminuída na presença de hipóxia. Este último autor explica que através do aumento da PO_2 de tecidos isquêmicos para níveis normobáricos isto permite a normalização da atividade destes antimicrobianos como também potencializa a atividade de alguns deles pela inibição da reação da biossíntese bacteriana. Porém, Sousa (2002) considera que este efeito não é universal, pois isto depende tanto do antibiótico utilizado no tratamento quanto do microrganismo envolvido na infecção. Além disso, o mesmo acrescenta que a OHB prolonga o efeito pós-antibiótico, que assim resulta no aumento da eficácia e da duração destes fármacos. Ainda, este autor argumenta que a biodisponibilidade local de certos antibióticos é aumentada devido a OHB promover o efeito angiogênico que favorece o aumento da taxa de perfusão tecidual permitido pela neovascularização da ferida.

Apesar da OHB oferecer todos esses bons atributos, esta terapia também pode provocar danos à saúde quando é mal administrada. Segundo Gordillo e Sen (2003), esta terapia apresenta tanto vantagens potenciais quanto os riscos. Também de acordo,

Sousa (2007) afirma que a oxigenoterapia hiperbárica não é totalmente inócua e pode apresentar alguns efeitos secundários ou indesejáveis, como, por exemplo, as lesões barotraumáticas e as causadas pelo estresse oxidativo. Este autor explica que devido a terapia ser realizada em espaço fechado, isto pode favorecer em pacientes, com predisposição, o aparecimento de crises de claustrofobia. Além disso, segundo o mesmo, esta terapia apresenta riscos de incêndio e deflagração, devido ao efeito sinérgico do aumento da temperatura local durante a fase de compressão, da presença de substâncias combustíveis e, principalmente, do aumento das concentrações de oxigênio no interior das câmaras, a combinação destes fatores é denominada pelo autor de “triângulo de fogo”. O mesmo ainda acrescenta que estes riscos são ainda maiores em câmaras do tipo *monoplace*, devido estas serem pressurizadas com oxigênio puro, o qual justifica o desuso cada vez maior deste tipo de câmara.

Em adição, Fiessler e Silverman (2004) afirmam que um dos efeitos mais frequentemente encontrado neste tratamento é o barotrauma ótico resultado da pressão atmosférica. Compartilhando o mesmo ponto de vista, Waisman et al. (1998) complementam que estes efeitos colaterais causados pela terapia se relacionam à mudança de pressão/volume e à toxicidade do oxigênio, assim estes autores enumeram que as estruturas mais afetadas pela mudança de pressão são o ouvido médio, seios e pulmões. Além disso, cautelosamente eles atentam para o fato de que apesar do barotrauma pulmonar ser incomum, é primordial que cistos pulmonares, enfisema e asma estejam excluídos no paciente submetido à esta terapia. Pois, segundo estes autores, mesmo que estas não sejam contra-indicações absolutas, precauções especiais devem ser tomadas quando envolver um paciente que está enquadrado nestes casos, especialmente durante a fase de descompressão.

Entretanto, Slovis (2008) apesar de reconhecer que qualquer terapia esteja associada com o leve potencial de produzir efeitos colaterais severos, como considera, ele defende que o uso apropriado da hiperóxia hiperbárica é uma das terapêuticas mais seguras à disposição dos praticantes. Este autor lembra que a toxicidade do SNC pelo oxigênio ocorre em níveis de 3 atm numa exposição de 1 a 2 horas e os sintomas decorrentes dessa intoxicação, em humanos, envolvem convulsões, náusea, tontura, contração muscular, ansiedade e confusão. Quanto à toxicidade pulmonar pelo oxigênio ele esclarece que os sintomas são manifestados em exposições de 4 a 6 horas a 2 atm. As possíveis causas relacionadas à toxicidade pulmonar, segundo este autor, incluem o espessamento da membrana alveolar e a mudança no líquido surfactante; neste caso os

sintomas envolvidos são a dispneia, taquipneia, a tensão torácica e a dificuldade de inspiração profunda. Segundo este autor as contra-indicações da OHB para os equinos são desconhecidas, porém meticulosamente ele inclui nesta lista o pneumotórax intratável, a febre alta, que predispõe à toxicidade pelo oxigênio; o enfisema e a oclusão acentuada das vias aéreas. Ele ainda relata que a remoção da fonte de oxigênio na ocorrência dos primeiros sinais e a não exposição ao oxigênio a 100% à pressões maiores que 3atm são as principais medidas a serem tomadas em caso de intoxicação pelo oxigênio. Um exemplo aproximado disso ocorreu no estudo de Rossi et al. (2005) que observaram a otalgia como único efeito adverso, mas que foi melhorada ao reduzir a pressão e a duração das sessões de OHB.

Desse modo, num ponto de vista esclarecedor, MacFarlane, Cronie e Benn (2000) asseguram que a terapia hiperbárica, quando propriamente supervisionada por um médico treinado, trabalhando próximo ao cirurgião, e eticamente usado para indicações apropriadas, pode ser um adjuvante útil para a prática cirúrgica.

4- CONSIDERAÇÕES FINAIS

A OHB em combinação com outras terapias e quando acompanhada e executada por profissional treinado oferece um tratamento seguro e eficaz.

Com base nos bons resultados obtidos nos tratamentos de doenças humanas, esta terapia também pode ser utilizada com sucesso nos tratamentos de patologias animais, que neste caso deve ser indicada e estabelecida pelo médico veterinário.

Trabalhos como este proporcionam a atualização dos profissionais da área sobre a existência de mais um recurso terapêutico alternativo e moderno, que visa, no geral, o tratamento de problemas infecciosos e vasculares de causas variadas para auxiliar na obtenção da recuperação rápida dos pacientes, com a consequente redução da gravidade e mortalidade dos casos clínicos.

Logo, surge neste contexto uma nova perspectiva de mercado de trabalho para o exercício da profissão. Soma-se a isto a importância de criar uma legislação específica que regule o uso da OHB, pelos médicos veterinários, para que haja uma aplicação desta terapia com ética, critério e segurança.

5- BIBLIOGRAFIA

ANTONIAZZI, P. Oxigenoterapia Hiperbárica e Mediadores Inflamatórios na Sepsé. **Prática hospitalar**, Ribeirão Preto, Ano IX, nº51, p. 29-30, maio/jun. 2007. Disponível em: <<http://www.praticahospitalar.com.br>>. Acesso em: 06 fev. 2009.

BAKKER, D. J. Hyperbaric oxygen therapy and the diabetic foot. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, Amsterdam, Sep-Oct. 2000; 16 Suppl 1:S55-8. Abstracts. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 14 nov. 2008.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Adota técnicas para o emprego da Oxigenoterapia Hiperbárica. Resolução n. 1457, de 19 de outubro de 1995. **Lex: Poder Executivo**, Brasília, p.16.585, 1. Retificação. D.O.U. Disponível em: <<http://www.portalmedico.org.br/resolucoes>>. Acesso em: 10 fev. 2009.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Adota técnicas para o emprego da Oxigenoterapia Hiperbárica. Resolução n. 1457, de 30 de novembro de 1995. **Lex: Poder Executivo**, Brasília, p.19.829, 1. Retificação. D.O.U. Disponível em: <<http://www.portalmedico.org.br/resolucoes>>. Acesso em: 10 fev. 2009.

COSTA-VAL, R. et al. O papel da oxigenoterapia hiperbárica na doença vascularar periférica **Jornal Vascular Brasileiro**, Belo Horizonte, v.2, n.3, 2003. Disponível em: <<http://www.jvascbr.com.br>>. Acesso em: 07 jan 2009.

COSTA-VAL, R.; NUNES, T. A.; SILVA, R. C. de O. e. O papel da oxigenação hiperbárica na estrutura do fígado e baço após ligadura das veias hepáticas: estudo em ratos. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v.5, n.1, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php>>. Acesso em: 08 out. 2008.

COSTA-VAL, R. et al. Inhibition of rats extramedullary liver erythropoiesis by hyperbaric oxygen therapy. **Acta Cirúrgica Brasileira**, Belo Horizonte, v.22, n.2, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/acb>>. Acesso em: 22 dez. 2008.

DICKSON, W. M. Glândulas Endócrinas. In: SWENSON, M. J.; REECE, W.O. **Dukes-Fisiologia dos Animais Domésticos**. 11ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 1996.p.601.

EMING, S. A. et al. Regulation of angiogenesis: Wound healing as a model. **Progress in Histochemistry and Cytochemistry**, v.42, n.3, 2007. Abstracts. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science>>. Acesso em: 12 nov. 2008.

FALANGA, V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. **Lancet**, v.366, n.9498, Nov. 2005. Abstracts. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science>>. Acesso em: 13 out. 2008.

FIESSELER, F. W.; SILVERMAN, M. E. Barotrauma during hyperbaric therapy: Can we predict patients Who are predisposed based on diagnosis? **Annals of Emergency Medicine**, v.44, n.1, Oct. 2004. Abstracts. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science>>. Acesso em: 15 out. 2008.

FRENCH, K.R.; POLLITT, C.C. Equine laminitis: glucose deprivation and MMP activation induce dermo-epidermal separation in vitro. **Equine Veterinary Journal**, v.36, n.3, 2004. Abstracts. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 08 abr. 2009.

GARDNER, S.E.; FRANTZ, R.A. Wound bioburden and infection-related complications in diabetic foot ulcers. **Biological Research for Nursing**, Iowa City, v.10, n.1, 2008. Abstracts. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 17 out 2008.

GLAD, R. M.; BOUHOUTSOS, D. C.; DOUGLASS, F. M. Effect of hyperbaric oxygen therapy and changing surgical concepts of gas gangrene: Four case reports. **American Journal of Surgery**, v.109, n.2, February 1965. Abstracts. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science>>. Acesso em: 04 nov. 2008.

GORDILLO, G. M.; SEM, C. K. Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. **American Journal of Surgery**, Columbus, v.186, n.3, Sep. 2003. Abstracts. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 11 out. 2008.

GOT, I. La pression transcutanée d'oxygène (TcPO₂): intérêts et limites. **Diabetes & Metabolism**, Paris, v.24, n.4, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 13 out. 2008.

GOTTRUP, F. Oxygen in wound healing and infection. **World Journal of Surgery**, Odense, v.28, n.3, 2004. Abstracts. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 11 out. 2008.

HALTERN, C. et al. Hyperbaric oxygen therapy (HBO): current standing. **Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: IANS**, v.35, n.8, Aug. 2000. Abstracts. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 18 out. 2008.

HOPF, H. W.; HOLM, J. Hyperoxia and infection. **Best Practice Research Clinical Anaesthesiology**, v.22, n.3, 2008. Abstracts. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science>>. Acesso em: 18 jan. 2009.

HOSGOOD, G. Reparo de Feridas e Resposta Tecidual Específica à Lesão. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 3.ed. Barueri, SP: Manole, 2007. v.1, p.66-86.

HSU, R. Wen-Wei et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on patellar tendinopathy in a rabbit model. **The Journal of Trauma: injury, infection and critical care**, v.57, n.5, 2004. Abstracts. Disponível em: <<http://www.jtrauma.com>>. Acesso em: 15 nov. 2008.

IAZZETTI, P. E.; MANTOVANI, M. Hiperoxia hiperbárica em infecções graves e sepse – Conceitos e perspectivas. **Medicina**, Ribeirão Preto, v.31, n.3, p. 412-423, jul./set. 1998. Disponível em: <<http://www.fmrp.usp.br/revista>>. Acesso em: 12 out. 2008.

ISHII, Y. et al. Effects of different exposures of hyperbaric oxygen on ligament healing in rats. **Journal of Orthopedic Research**, v.20, n.2, 2002. Abstracts. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science>>. Acesso em: 04 nov. 2008.

JACKSON, J. A. et al. Hyperbaric Oxigen Treatment. **Journal of Orthomolecular Medicine**, Wichita, v.9, n.4, 1994. Disponível em: <<http://www.orthomolecular.org/library/jom>>. Acesso em: 10 jan. 2009.

KINDWALL, E. P.; GOTTLIEB, L.J.; LARSON, D. L. Hyperbaric oxygen therapy in plastic surgery: a review article. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v.88, n.5, Nov. 1991. Abstracts. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 20 nov. 2008.

KORHONEN, K. Hyperbaric oxygen therapy in acute necrotizing infections with a special reference to the effects on tissue gas tensions. **Annales Chirurgiae Gynaecologiae. Supplementum**, n.214, 2000. Review. Abstracts. Disponível em: <<http://www.pubmed.gov>>. Acesso em: 09 jan. 2009.

KORHONEN, K. et al. Management of clostridial gas gangrene and the role of hyperbaric oxygen. **Annales Chirurgiae Gynaecologiae**, v.88, n.2, 1999. Abstracts. Disponível em: <<http://www.pubmed.gov>>. Acesso em: 09 jan. 2009.

LACERDA, E. P. de et al. Atuação da enfermagem no tratamento com oxigenoterapia hiperbárica. **Revista Latinoamericana de Enfermagem**, v.14, n.1, jan./fev. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rlae>>. Acesso em: 05 jan. 2009.

LEBEL, D. et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic diabetic wounds of the lower limbs-a review of the literature. **Harefuah**, v.146, n3, 2007. Abstracts. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 14 nov. 2008.

LIMA, E. de B. et al. O papel da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento da gangrena gasosa clostridiana e da fasciíte necrotizante. **Jornal Vascular Brasileiro**, v.2, n.3, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php>>. Acesso em: 19 set. 2008.

LIN, Hui-Ching et al. Hyperbaric oxygen protects against lipopolisaccharide-stimulated oxidative stress and mortality in rats. **European Journal of Pharmacology**, v.508, n.1-

3, 2005. Abstracts. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science>>. Acesso em: 05 nov. 2008.

MACFARLANE, C.; CRONIE, F. J.; BENN, C. A. Hyperbaric oxygen in trauma and surgical emergencies. **Journal of the Royal Army Medical Corps**, Johannesburg, v.146, n.3, 2000. Abstracts. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 15 out. 2008.

MARCONDES, C. M.; LIMA, E. de B. A oxigenoterapia como tratamento complementar das úlceras de membros inferiores-parte I. **Revista de Angiologia e Cirurgia Vascular**, v.12, n.2, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php>>. Acesso em: 26 jun. 2008.

MILLINGTON, J. T.; NORRIS, T. W. Effective treatment strategies for diabetic foot wounds. **The Journal of Family Practice**, v.49, n.11, 2000. Abstracts. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 21 out. 2008.

MILLS, C.; BRYSON, P. The role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of sternal wound infection **European Journal for Cardio-thoracic Surgery**, Plymouth, v.30, n.1, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 08 nov. 2008.

MUTSAERS, S. E. et al. Mechanism of tissue repair: from wound healing to fibrosis. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v.29, n.1, 1997. Abstracts. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science>>. Acesso em: 17 out. 2008.

MUTSCHLER, W.; MUTH, C. M. Hyperbaric oxygen therapy in trauma surgery **Der Unfallchirurg**, v.104, n.2, 2001. Abstracts. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 14 nov. 2008.

NE ČAS, E.; NEUWIRT, J. Lack of erythropoietin in plasma of anemic rats exposed to hyperbaric oxygen-part 2. **Life Sciences**, v.8, n.22, 1969. Abstracts. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science>>. Acesso em: 08 nov. 2008.

NIINIKOSKI, J. H. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oxymetry. **World Journal of Surgery**, v.28, n.3, 2004. Abstracts. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 12 nov. 2008.

OZDOGAN, M. et al. Beneficial effect of hyperbaric oxygenation on liver regeneration in cirrhosis. **The Journal of Surgical Research**, v.129, n.2, 2005. Abstracts. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science>>. Acesso em: 05 nov. 2008.

PAIM, L. B. et al. Osteomielite crônica multifocal recorrente (CRMO) da mandíbula: relato de três casos. **The Journal of Pediatrics**, v.79, n.5, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 10 jan. 2009.

PEREIRA, M. L. L.; TELES, A. P.; NETO, J. P. Câmara hiperbárica de acrílico para animais de pequeno porte. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.16, n.4, 2001. Disponível em: <<http://www.scielo.br/acb>>. Acesso em: 29 jan. 2009.

RECH, F. V. et al. A proposal of multiplace hyperbaric chamber for animal experimentation and veterinary use. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.23, n.4, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/acb>>. Acesso em: 05 fev. 2009.

REECE, W. O. Respiração nos Mamíferos. In: SWENSON, M. J.; REECE, W. O. **Dukes - Fisiologia dos Animais Domésticos**. 11ed, Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 1996. p.241-268.

ROBERTSON, P. W.; HART, B. B. Assessment of tissue oxigenation. **Respiratory Care Clinics of North America**, v.5, n.2, 1999. Abstracts. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 12 out. 2008.

ROSSI, J. F. M. R. et al. Uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em Pacientes de um Serviço de Reumatologia Pediátrica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.45, n.2, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 08 nov. 2008.

SENIOR, C. Treatment of diabetic foot ulcers with hyperbaric oxygen. **Journal of Wound Care**, v.9, n.4, 2000. Abstracts. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 05 jan. 2009.

SILVA, R. C. de O.; PERPETUO, M. do C. M. de O.; MIRANDA, E. S. de. Oxigenoterapia hiperbárica no tratamento da úlcera de Martorell: revisão da literatura e relato de três casos. **Revista Médica de Minas Gerais**, v.13, n.3, 2003. Disponível em: <<http://www.coopmed.com.br>>. Acesso em: 21 out. 2008.

SLOVIS, N. Review of Equine Hyperbaric Medicine. **Journal of Equine Veterinary**, v.28, n.12, 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science>>. Acesso em: 07 jan. 2009.

SOUSA, J. G. A. e. Inalação de oxigénio em meio hiperbárico: fundamentos da sua utilização no tratamento do pé diabético. **Revista Portuguesa Cirurgia Cardio-torácica Vascular**, v.9, n.22, 2002. Disponível em: <<http://www.sbacvrj.com.br>>. Acesso em: 10 jan. 2009.

SOUSA, J. G. A. e. Oxigenoterapia hiperbárica (OTHB). Perspectiva histórica, efeitos fisiológicos e aplicações clínicas. **Artigos de Revisão – Medicina Interna**, v.14, n.4, 2007. Disponível em: <<http://www.spmi.pt/revista>>. Acesso em: 10 jan. 2009.

STAPLES, J.; CLEMENT, D. Hyperbaric oxygen chambers and the treatment of sports injures. **Sports Medicine**, v.22, n.4, 1996. Abstracts. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 12 out. 2008.

STRODTBECK, F. Physiology of wound healing. **Newborn and Infant Nursing Reviews**, v.1, n.1, 2001. Abstracts. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science>>. Acesso em: 18 out. 2008.

SWENSON, M. J. Propriedades Fisiológicas e Constituintes Químicos e Celulares do Sangue. In: SWENSON, M. J.; REECE, W. O. **Dukes-Fisiologia dos Animais Domésticos**. 11ed, Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 1996.p.19-43.

THACKHAM, J. A.; MCELWAIN, D. L.; LONG, R. J. The use of hyperbaric oxygen therapy to treat chronic wounds: A review. **Wound Repair and Regeneration**, v.16, n.3, 2008. Abstracts. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 17 jan. 2009.

TIZARD, I. **Introdução à Imunologia Veterinária**. 2ed. São Paulo: Editora Roca, 1987. 329 p.

TIZARD, I. R. **Veterinary Immunology: An introduction**. 7th edition. Philadelphia, Pennsylvania, 2004. p.30-31.

TOLENTINO, E. C. et al. Effect of Hyperbaric Oxygen on Liver Regeneration in a Rat Model. **Transplantation Proceedings**, v.38, n.6, 2006. Abstracts. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science>>. Acesso em: 04 nov. 2008.

TRIPLETT, R. G. et al. Experimental mandibular osteomyelitis: Therapeutic trials with hyperbaric oxygen. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.40, n.10, Oct 1982. Abstracts. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science>>. Acesso em: 04 nov. 2008.

TUCKER, A. Fisiopatologia respiratória. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 3ed., Barueri, SP: Manole 2007. v.1, p.781-797.

WAISMAN, D. et al. Hyperbaric Oxygen Therapy in the Pediatric Patient: The Experience of the Israel Naval Medical Institute. **Pediatrics**, v.102; n.5, 1998. Disponível em: <<http://www.pediatrics.org>>. Acesso em: 07 jan. 2009.

WALDRON, D. R.; ZIMMERMAM-POPE, N. Ferimentos Cutâneos Superficiais. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 3ed. Barueri, SP: Manole 2007. v.1, p. 259-273.

WATTEL, F.; MATHIEU, D. Oxygen and wound healing. **Bulletin de l' Academie Nationale de Medecine**, Lille, v.189, n.5, 2005. Abstracts. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 11 out. 2008.

WILLIAMS, R. L.; ARMSTRONG, D. G. Wound healing. New modalities for a new millennium. **Clinics in Podiatric Medicine and Surgery**, San Antonio, v.15, n.1, 1998.

Abstracts. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 12 out. 2008.

ZAMBONI, W. A.; BROWDER, I. K.; MARTINEZ, J. Hyperbaric oxygen and wound healing. **Clinics in Plastic Surgery**, v.30, n.1, 2003. Abstracts. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 13 out. 2003.