

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia normobárica e hiperbárica

Catarina Alexandra Alves Sousa

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e
Silva, Professor Auxiliar.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia normobárica e hiperbárica

Catarina Alexandra Alves Sousa

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado
à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e
Silva, Professor Auxiliar.

2024

Agradecimentos

A presente monografia simboliza o fim de uma etapa crucial da minha vida acadêmica e pessoal, marcada por desafios, descobertas e crescimento. Assim, considero essencial dedicar uma palavra de reconhecimento e gratidão às pessoas que me acompanharam ao longo desta jornada e tornaram possível a realização deste momento.

Em primeiro lugar, quero expressar a minha eterna gratidão à minha família, pais, irmão, cunhada e avó, que são a minha maior força na vida, pelo seu apoio incondicional e pela confiança que sempre depositaram em mim.

Aos meus amigos, pela paciência, motivação, momentos partilhados ao longo destes anos e pelo apoio incansável mesmo nos momentos mais difíceis.

Ao Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e Silva, não apenas pela coordenação desta monografia, mas também por tudo o que me ensinou ao longo destes anos de faculdade, e que vou levar para a vida.

Resumo

A oxigenoterapia é um tratamento amplamente utilizado que envolve a administração de oxigênio, sob diferentes pressões, para melhorar a oxigenação tecidual. Neste trabalho são abordadas a oxigenoterapia normobárica e hiperbárica. A oxigenoterapia normobárica consiste na administração de oxigênio em concentrações superiores às do ar atmosférico, sob uma pressão atmosférica normal. Por sua vez, a oxigenoterapia hiperbárica corresponde à inalação de oxigênio a uma pressão superior à atmosférica, dentro de uma câmara hiperbárica. Estes tratamentos são essenciais em diversas patologias, nomeadamente cardiovasculares, onde a hipóxia tecidual e a isquemia são preocupações críticas.

Os efeitos cardiovasculares desses tratamentos são diversos e complexos. Na presente monografia são descritos os efeitos benéficos, como a oxigenação dos tecidos em pacientes com insuficiência cardíaca, ajudando a aliviar os sintomas de dispneia e fadiga, assim como os potenciais efeitos adversos, nomeadamente vasoconstricção, aumento da resistência vascular sistêmica, da pressão arterial e modulação dos reflexos barorreceptores, inibindo a atividade simpática e aumentando a atividade parassimpática, resultando numa diminuição da frequência cardíaca. A análise de literatura sugere que concentrações elevadas de oxigênio podem prejudicar a função cardíaca tanto em indivíduos saudáveis quanto naqueles com comprometimento cardíaco, o que indica que esta terapia deve ser aplicada com cautela em pacientes normóxicos. Contudo, a oxigenoterapia, quando utilizada em situações adequadas, permite estabilizar a função hemodinâmica em doentes críticos, proporcionando um suporte vital essencial.

Apesar dos efeitos terapêuticos estarem bem documentados, os mecanismos de ação exatos da oxigenoterapia ainda não são bem compreendidos. Este estudo tem como objetivo analisar a literatura e contribuir para a compreensão dos efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia normobárica e hiperbárica. A investigação futura deve focar-se em estratégias para otimizar a dosagem e a duração da oxigenoterapia, bem como explorar o uso de antioxidantes para mitigar os efeitos adversos, com o intuito de desenvolver protocolos mais seguros e eficazes.

Palavras-chave: oxigenoterapia; hiperóxia; cardiovascular; normobárica; hiperbárica

Abstract

Oxygen therapy is a widely used treatment that involves administering oxygen under different pressures to improve tissue oxygenation. This thesis discusses normobaric and hyperbaric oxygen therapy. Normobaric oxygen therapy involves administering oxygen at concentrations higher than atmospheric air, under normal atmospheric pressure. Hyperbaric oxygen therapy involves inhaling oxygen at a pressure higher than sea level, inside a hyperbaric chamber. These treatments are essential in various pathologies, particularly cardiovascular ones, where tissue hypoxia and ischemia are critical concerns.

The cardiovascular effects of these treatments are diverse and complex. This monograph describes the beneficial effects, such as tissue oxygenation in patients with heart failure, helping to relieve symptoms of dyspnea and fatigue, as well as the potential adverse effects, namely vasoconstriction, increased systemic vascular resistance, blood pressure and activation of baroreceptor reflexes, inhibiting sympathetic activity and increasing parasympathetic activity, resulting in a decrease in heart rate. Analysis of the literature suggests that high concentrations of oxygen can impair cardiac function in both healthy individuals and those with cardiac impairment, which indicates that this therapy should be applied with caution in normoxic patients. However, when used in appropriate situations, oxygen therapy stabilizes hemodynamic function in critically ill patients, providing essential life support.

Despite the well-documented therapeutic effects, the exact mechanisms of action of oxygen therapy are still not well understood. This study aims to analyze the literature and contribute to the understanding of the cardiovascular effects of normobaric and hyperbaric oxygen therapy. Future research should focus on strategies to optimize the dosage and duration of oxygen therapy, as well as exploring the use of antioxidants to mitigate adverse effects, with the aim of developing safer and more effective protocols.

Keywords: oxygen therapy; hyperoxia; cardiovascular; normobaric; hyperbaric

Abreviaturas

BNP: Péptido natriurético cerebral

BTS: British Thoracic Society

CO: Monóxido de carbono

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crónica

EAM: Enfarte agudo do miocárdio

FiO₂: Fração inspirada de oxigénio

FC: Frequência cardíaca

GPx: Glutathione peroxidase

GST: Glutathione-S-transferase

HBG: Concentração de hemoglobina sérica

HACMs: Cardiomiócitos humanos adultos

HUVECs: Células endoteliais da veia umbilical humana

hMVEC: Células endoteliais microvasculares humanas

ICC: Insuficiência cardíaca congestiva

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

LDF: Fluxometria por laser com modo Doppler

LDH: Lactato desidrogenase

MIF: Fator de inibição de migração de macrófagos

NADPH: Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina

NO: Óxido nítrico

NOS: Óxido nítrico sintase

NOX: NADPH oxidase

OTH: Oxigenoterapia hiperbárica

OTN: Oxigenoterapia normobárica

PaCO₂: Pressão parcial de CO₂ arterial

PaO₂: Pressão parcial de oxigénio arterial

pO₂: Pressão parcial de oxigénio

PPG: Fotopletismografia de reflexão

ROS: Espécies reativas de oxigénio

RVP: Resistência vascular periférica

SaO₂: Saturação de oxigénio arterial

SOD: Superóxido dismutase

SpO₂: Saturação de oxigénio no sangue

tcpO₂: Pressão parcial transcutânea de oxigénio

VE: Ventrículo esquerdo

VEGF: Fator de crescimento do endotélio vascular

Índice:

1	Introdução	8
2	Objetivos	9
3	Materiais e Métodos	10
4	A oxigenoterapia	11
4.1	Definição	11
4.2	Perspetiva histórica	12
5	A oxigenoterapia normobárica	13
5.1	Definição	13
5.2	Objetivo	13
5.3	Mecanismo de ação da oxigenoterapia normobárica	14
5.4	Indicações terapêuticas da oxigenoterapia normobárica	17
5.5	Fontes de oxigénio na oxigenoterapia normobárica	18
5.6	Formas de inalação na oxigenoterapia normobárica	21
5.7	Riscos associados à oxigenoterapia normobárica	24
6	A oxigenoterapia hiperbárica	25
6.1	Definição	25
6.2	Objetivos	25
6.3	Mecanismo de ação da oxigenoterapia hiperbárica	25
6.4	Tipos de câmaras hiperbáricas	28
6.5	Indicações terapêuticas da oxigenoterapia hiperbárica	29
6.6	Efeitos adversos e contra-indicações inerentes à oxigenoterapia hiperbárica	29
7	Resultados e discussão	31
7.1	Efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia em modelos celulares	31
7.2	Efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia em indivíduos saudáveis	35
7.2.1	Efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia em animais saudáveis	35
7.2.2	Efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia em humanos saudáveis	37
7.3	Efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia em indivíduos doentes	41
7.3.1	Efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia em animais doentes	41
7.3.2	Efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia em humanos doentes	44
8	Conclusão	49
	Referências Bibliográficas	51
	Anexos	58
A1.	Representação esquemática da resposta dos corpos carotídeos e neuroepiteliais à hipóxia	58
A2.	Representação dos dois tipos de concentradores de oxigénio	59
A3.	Representação esquemática de uma máscara de Venturi e uma máscara facial simples	60
A4.	Imagem representativa de uma câmara hiperbárica monolugar	61
A5.	Imagem representativa de uma câmara hiperbárica multilugares	62
A6.	Indicações terapêuticas aceites para a administração de OTH, com base nas recomendações da ECHM	63
A7.	Espetros de frequência mostrando os perfis de amplitude média das alterações provocadas por massagem e hiperóxia em LDF e PPG	64

1 Introdução

A oxigenoterapia tem sido amplamente utilizada no tratamento de diversas patologias, incluindo as de natureza cardiovascular. O oxigênio é um componente vital para a sobrevivência celular e o funcionamento adequado dos órgãos e sistemas do corpo humano. Ao longo dos anos, a sua aplicação terapêutica tem mostrado benefícios significativos. No entanto, este tratamento também apresenta desafios e complexidades que necessitam de estudo aprofundado.

A administração de oxigênio é essencial tanto em situações de emergência como em patologias crônicas. Este é frequentemente utilizado para melhorar a oxigenação em pacientes com doenças pulmonares e cardíacas, entre outras. Em patologias cardiovasculares, a oxigenoterapia ajuda a aliviar a hipóxia tecidual, um fator agravante em doenças como o enfarte agudo do miocárdio (EAM) e a insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Contudo, apesar dos benefícios aparentes, a oxigenoterapia também pode mascarar os efeitos de alguns fármacos e induzir um aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), interferindo assim com outras estratégias terapêuticas e podendo, em alguns casos, piorar o prognóstico de certas patologias.

Assim, um dos principais desafios na aplicação da oxigenoterapia é garantir o seu uso adequado, sendo que só deve ser administrada quando necessário e em doses corretas. A sua utilização inadequada pode provocar complicações, como o agravamento de condições preexistentes ou a indução de novos distúrbios.

A relevância da oxigenoterapia e os potenciais riscos associados à sua administração confirmam a importância de continuar a estabelecer evidência científica sobre seus efeitos cardiovasculares, sendo que existem lacunas significativas no conhecimento dos seus mecanismos de ação.

2 Objetivos

Este estudo visa analisar os impactos cardiovasculares da oxigenoterapia normobárica e hiperbárica, com o objetivo de melhorar a prática clínica e os resultados para os pacientes. Para isso, esclarece os conceitos, objetivos e mecanismos da oxigenoterapia e realiza uma análise abrangente de estudos que identificam os possíveis efeitos desses dois tipos de terapia em modelos celulares, modelos saudáveis e doentes.

3 Materiais e Métodos

Esta monografia foi realizada entre janeiro e junho de 2024 e consiste numa revisão bibliográfica dos efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia normobárica e hiperbárica.

No âmbito deste trabalho foi realizada uma pesquisa de estudos entre os anos de 1998 e 2023, nas bases de dados da Pubmed, Elsevier, Europe PMC, EBSCO, Science Direct, European Journal of Anaesthesiology, Scielo e Springer Link. A pesquisa foi efetuada com as seguintes palavras-chave: hiperóxia, efeitos cardiovasculares, frequência cardíaca, fração de ejeção, vascular, endotélio, oxigenoterapia normobárica, hiperbárica. Foram incluídos artigos de revisão e experimentais em inglês, português e francês. Foram excluídos os que não se encontram na janela temporal e os que não se relacionavam com o objetivo do estudo.

4 A oxigenoterapia

4.1 Definição

A oxigenoterapia é um tratamento médico que consiste na administração de oxigénio em concentração superior à que se encontra no meio ambiente. É utilizada em condições agudas nas quais os órgãos correm risco de privação de oxigénio. Também pode ser aplicada em patologias crónicas, caracterizadas por níveis baixos de oxigénio no sangue, ou seja, a hipoxemia (1).

O conteúdo de oxigénio do ar atmosférico depende da pressão barométrica. A uma pressão barométrica normal (1 atm ou 760 mmHg) o ar contém cerca de 21% de oxigénio, o que corresponde a uma pressão parcial de aproximadamente 159 mmHg. No sangue o oxigénio é transportado maioritariamente no interior das hemácias ligado à hemoglobina. A afinidade desta ligação determina a quantidade efetiva de gás que é transportada, sendo determinada por diversos fatores, nomeadamente a pressão parcial de CO₂, o pH, a temperatura e a concentração intracelular de 2,3-bifosfoglicerato. No indivíduo saudável o compartimento sanguíneo arterial apresenta uma pressão parcial de oxigénio que está compreendida entre 80 e 100 mmHg, correspondendo a uma saturação de hemoglobina entre 95 e 100%. Pequenas variações da afinidade entre oxigénio e hemoglobina podem traduzir-se em grandes variações da pO₂. Por exemplo, uma saturação de 90% corresponde a uma pO₂ de 60 mmHg. Contudo, se estivermos perante uma situação de acidose, é necessário uma pO₂ superior a 80 mmHg para se atingir 90% de saturação do sangue arterial, uma vez que o excesso de hidrogénios no sangue que caracteriza esta situação fisiopatológica diminui a afinidade entre o gás e a hemoglobina (2).

Atualmente, existem três formas de oxigenoterapia: a oxigenoterapia normobárica, a oxigenoterapia hiperbárica e a oxigenoterapia hipobárica, ou de altitude (2).

Neste trabalho serão abordados os efeitos cardiovasculares de dois tipos de oxigenoterapias: normobárica e hiperbárica.

4.2 Perspetiva histórica

A descoberta do oxigénio em laboratório ocorreu no século XVIII, em 1771, pelo químico-farmacêutico alemão, Carl Wilhelm Scheele, que ao aquecer óxido de mercúrio, carbonato de prata e nitrato de magnésio, gerou o que ele designou por “ar de fogo”. Scheele partilhou as suas descobertas sobre o oxigénio com Antoine Lavoisier em 1774, mas o seu trabalho, “*Tratado químico sobre ar e fogo*” só foi publicado em 1777. Assim, a descoberta do oxigénio foi, durante muitos anos, incorretamente atribuída a Joseph Priestley, um teólogo e químico inglês. Este aqueceu óxido de mercúrio vermelho, e isolou o oxigénio como um gás incolor em 1777, que ele designou de “ar desflogisticado”, três anos após Scheele (3). Em 1775, com base nos estudos de Scheele e Priestley, Lavoisier reproduziu diversas experiências com material laboratorial mais sofisticado, o que lhe permitiu aprimorar os conhecimentos sobre este elemento. Ele observou o papel do oxigénio na oxidação de metais, assim como na respiração, demonstrando a sua absorção pelo corpo durante o processo de inspiração, levando a combustão de substratos orgânicos e que resultava na exalação de dióxido de carbono (4).

No século XX, observaram-se profundos avanços sobre a oxigenoterapia, devido a descobertas nas áreas de ciência e medicina. No entanto, as tragédias da primeira guerra mundial, nomeadamente o envenenamento por gás nas trincheiras francesas, também contribuíram para desenvolver o conhecimento sobre o oxigénio. Os fisiologistas Adolph Fick e Paul Bert observaram a diferença de oxigenação entre o sangue arterial e o sangue venoso, através da diferença de consumo de oxigénio pelos tecidos e do débito cardíaco (4).

Mais tarde, em 1917, o médico John Scott Haldane publicou “A administração terapêutica do oxigénio”, onde descreve, entre outros, o conceito de anoxemia, que distingue em três tipos distintos: falta de oxigénio, falta de hemoglobina ou falta de circulação sanguínea. Contudo, o conceito mais vanguardista do seu trabalho foi sem dúvida o estabelecimento da correlação entre ventilação e perfusão (4).

Apesar dos benefícios da oxigenoterapia já serem conhecidos, o seu efeito na taxa de sobrevivência só foi descrito em 1928. Hoje em dia, a terapia com oxigénio suplementar é uma parte integrante dos tratamentos em meio hospitalar, nomeadamente em anestésias e no tratamento de patologias respiratórias e cardiovasculares (4).

5 A oxigenoterapia normobárica

5.1 Definição

A oxigenoterapia normobárica é um tratamento adjuvante que consiste na administração de oxigénio, em concentrações superiores às encontradas no ar atmosférico a uma pressão atmosférica normal, fornecido através de diferentes dispositivos (ex. cânula nasal, óculos nasais, máscara facial, etc) (5).

5.2 Objetivo

Em condições normais, a pressão mínima de oxigénio necessária para o funcionamento eficiente do metabolismo aeróbio varia entre 0,5 e 1 mmHg. Este valor corresponde a uma pressão parcial de oxigénio arterial (PaO_2) de aproximadamente 25 mmHg, ou a uma saturação de oxigénio arterial (SaO_2) de 40%.

Pequenas variações destes parâmetros podem resultar em quadros clínicos de hipoxemia ou de hipóxia. A hipoxemia é definida por níveis de PaO_2 inferiores a 80 mmHg, sendo que os valores normais de PaO_2 se situam entre 80 a 100 mmHg. Por outro lado, a hipóxia define-se por níveis reduzidos de oxigenação dos tecidos (6). É importante destacar que a hipóxia e a hipoxemia são condições independentes entre si e nem sempre estão presentes em simultâneo. A correção dos valores de hipoxemia é então necessária para evitar que o doente entre em hipóxia, ou seja, assim que a PaO_2 atinja níveis inferiores a 60 mmHg, correspondente a uma SaO_2 de 90% (2).

Assim, o objetivo da oxigenoterapia normobárica é aliviar a hipoxemia, mantendo os valores de PaO_2 acima de 60 mmHg, através do aumento da pressão alveolar de oxigénio, diminuindo o trabalho ventilatório e o esforço produzido pelo miocárdio para compensar a entrega pobre de oxigénio aos tecidos (2).

5.3 Mecanismo de ação da oxigenoterapia normobárica

5.3.1 Transporte de oxigénio no sangue

No sistema circulatório humano, o oxigénio é predominantemente transportado através da ligação à hemoglobina, uma proteína presente nos glóbulos vermelhos. Esta possui quatro átomos de ferro que se ligam reversivelmente ao oxigénio. Em indivíduos jovens e saudáveis, ao nível do mar, a saturação de oxigénio na hemoglobina atinge aproximadamente 98%, indicando que a maioria dos átomos de ferro está ocupada por moléculas de O₂ (7).

Cada grama de hemoglobina pode transportar até 1,3 mL de oxigénio, resultando numa capacidade total de cerca de 180 mL de oxigénio por litro de sangue, assumindo uma concentração de hemoglobina de 14 g/dL. Devido à baixa solubilidade do oxigénio no plasma (0,2 mL O₂/L/kPa), apenas uma pequena quantidade de oxigénio é dissolvida diretamente neste fluido. Com uma PaO₂ de 12 kPa, que corresponde à normoxemia, aproximadamente 3 mL de oxigénio são transportados por litro de plasma (7).

Em condições fisiológicas, o sangue transporta um total de 183 mL de oxigénio por litro, considerando tanto o oxigénio ligado à hemoglobina quanto o dissolvido no plasma. Contudo, durante a oxigenoterapia normobárica, onde a fração inspirada de oxigénio (FiO₂) pode atingir 1,0 (i.e., 100% do ar inspirado é oxigénio) e a PaO₂ pode alcançar 70 kPa, a quantidade de oxigénio transportado no sangue aumenta significativamente para até 196 mL por litro. Nesta situação, 182 mL de oxigénio estão ligados à hemoglobina e 14 mL estão dissolvidos no plasma. A diferença na quantidade de oxigénio transportado entre a respiração de oxigénio puro e o ar ambiente, em um sistema não respiratório, é de apenas 13 mL, representando um incremento de aproximadamente 7% (7).

5.3.2 Mecanismos de defesa do organismo contra a hipóxia

A capacidade de manter a homeostasia nos níveis de oxigénio é crucial para o bom funcionamento do organismo. No entanto, a hipóxia desempenha um papel importante no desenvolvimento de diversas patologias graves, tais como a isquémia cerebral e a miocárdica (8). A resposta dos corpos carotídeos e neuroepiteliais à hipóxia está representada no Anexo 1.

A hipóxia provoca respostas compensatórias no organismo, que envolvem diversos sistemas fisiológicos, incluindo o hematopoiético, metabólico, respiratório e cardiovascular. Essas respostas têm o objetivo de modular a ventilação e a perfusão de modo a assegurar a oxigenação adequada dos tecidos. Estas dependem tanto de quimiorreceptores especializado na detecção das pressões parciais dos gases e do pH sanguíneo, como os corpos carotídeos na circulação arterial e os corpos neuroepiteliais nas vias respiratórias, assim como da resposta direta das células musculares lisas (8,9).

Em resposta à diminuição dos níveis de O_2 , o organismo implementa mecanismos de defesa que incluem a constrição dos vasos pulmonares e a dilatação dos vasos periféricos. A vasoconstrição pulmonar ajusta a perfusão à ventilação, otimizando a troca gasosa nos alvéolos. Por outro lado, a vasodilatação periférica aumenta o fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, o fornecimento de O_2 aos tecidos. A vasoconstrição pulmonar é iniciada através da inibição de canais de potássio (K^+), que estabelecem o potencial de repouso das células musculares lisas. Esta inibição induz uma despolarização membranar, que ativa canais de cálcio dependentes da voltagem, que por sua vez, aumenta os níveis de cálcio citosólico, provocando constrição do miocárdio (8).

Por outro lado, os corpos neuroepiteliais das vias respiratórias detetam alterações nos níveis de O_2 inspirado, enquanto os corpos carotídeos são responsáveis por monitorar os níveis de O_2 no sangue arterial. Os corpos neuroepiteliais estão localizados nas bifurcações das vias aéreas, e fazem sinapses com as fibras aferentes e eferentes do nervo vago, dando origem a liberação de neurotransmissores, nomeadamente a serotonina (Figura 5.3). Por sua vez, os corpos carotídeos quimiorreceptores periféricos, localizados nas bifurcações das artérias carótidas, que respondem à hipóxia com um aumento da sua atividade quimiosensorial, desencadeiam mecanismos de hiperventilação e ativam o sistema nervoso simpático (8,10).

5.3.3 Espécies reativas de oxigénio (ROS)

As espécies reativas de oxigénio desempenham um papel tanto benéfico como prejudicial no sistema cardiovascular. O stress oxidativo ocorre quando a produção de ROS supera a capacidade antioxidante do organismo, sendo estas geradas como subprodutos da respiração mitocondrial ou do metabolismo, e por enzimas específicas como a cadeia transportadora de eletrões mitocondrial, a xantina oxidase, NADPH

oxidases (NOX) e óxido nítrico sintases (NS). O O_2 constitui o ponto de partida para a formação de ROS. Ao capturar um elétron, o O_2 forma aniões superóxido (O_2^-), os ROS mais abundantes nas células, responsáveis pela formação de outros tipos de ROS, como radicais hidroxilo (OH^\cdot) e hidroperoxilo (HO_2^\cdot), além de espécies não radicais, como o peróxido de hidrogénio (H_2O_2) (11,12).

Fatores ambientais, como a radiação UV, tabagismo e álcool aumentam a produção de ROS, contribuindo para o desenvolvimento de patologias como neoplasias e doenças cardiovasculares. O organismo possui diversos mecanismos de defesas antioxidantes que promovem a sua proteção, incluindo enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD), a catalase, a glutatona peroxidase (GPx) e a glutatona-S-transferase (GST), assim como antioxidantes não enzimáticos tais como a bilirrubina, α -tocoferol (i.e. vitamina E) e o β -caroteno (11).

Em situações fisiológicas, níveis baixos de ROS desempenham funções vitais na sinalização celular, regulando processos como a expressão genética, crescimento, migração e morte celular através da oxidorredução (13). A oxidorredução designa a modificação específica e reversível de componentes de sinalização celular por processos de oxidação e redução, podendo afetar processos cruciais como o potencial de ação ou a função celular em geral. O óxido nítrico (NO), em condições normais, atua como uma molécula protetora com ação vasodilatadora, inibindo a ativação de plaquetas e neutrófilos, protegendo o organismo contra a isquémia-reperusão e a insuficiência cardíaca (13,14). Contudo, em condições patológicas, os ROS provocam modificações oxidativas de macromoléculas celulares, como lípidos, proteínas e DNA, e organelos como mitocôndrias e retículo sarcoplasmático, afetando a contratilidade cardíaca (11).

Na disfunção endotelial, caracterizada pela diminuição da produção e disponibilidade de NO, as ROS perturbam a via de sinalização do NO, levando ao desacoplamento da NOS. A NOS desacoplada produz aniões superóxido e peroxinitrito, reduzindo a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) e causando, conseqüentemente, vasoconstrição. Na insuficiência cardíaca, observa-se um aumento de aniões superóxido pelas NOS e NOX, exacerbando a disfunção vascular e contribuindo para a progressão da doença (11).

Assim, o equilíbrio entre a produção de ROS e a capacidade antioxidante é crucial para a saúde cardiovascular, e o desequilíbrio desse sistema pode desencadear patologias cardíacas.

5.4 Indicações terapêuticas da oxigenoterapia normobárica

O oxigênio é considerado um agente terapêutico crucial, particularmente recomendado para pacientes que sofrem de hipoxemia aguda ou que estão em risco de desenvolver esta condição. Em tais cenários, os pacientes exibem uma taxa metabólica aumentada, o que aciona mecanismos compensatórios no organismo para preservar a homeostasia. Isso resulta numa maior demanda de oxigênio para garantir o funcionamento eficiente do metabolismo aeróbio e a integridade dos órgãos vitais. A administração adequada de oxigênio, portanto, torna-se essencial para apoiar o sistema cardiovascular, ajudando a mitigar os efeitos adversos da hipoxemia e a promover a estabilidade hemodinâmica (15). No entanto, na ausência de hipoxemia, a oxigenoterapia não apresenta interesse terapêutico para indivíduos com dispneia ou com níveis adequados de oxigênio (16).

A oxigenoterapia normobárica é utilizada tanto no tratamento de condições agudas como crônicas. Em situações de suspeita de hipóxia aguda, a administração de oxigênio é a intervenção inicial, precedendo a confirmação diagnóstica através da diminuição da saturação de oxigênio no sangue (SpO_2) ou da PaO_2 . O fluxo de oxigênio administrado é ajustado com base nos valores de SpO_2 , com o objetivo de manter níveis superiores a 90%, garantindo assim uma adequada oxigenação tecidual e minimizando potenciais complicações cardiovasculares associadas à hipóxia (17).

A hipóxia aguda pode ter múltiplas causas, cada uma impactando de forma significativa o sistema cardiovascular. Pode resultar de hipoventilação alveolar simples, como em casos de intoxicação, estados paralíticos, ou no pós-operatório, onde a pressão arterial de CO_2 ($PaCO_2$) se encontra elevada. Outras causas incluem hipoventilação de origem pulmonar ou obstrutiva, devido a desequilíbrios entre a ventilação e a perfusão, comuns em situações de asma aguda grave, edema pulmonar, pneumonia, ou síndrome de dificuldade respiratória aguda. Além disso, a redução dos movimentos ventilatórios, como observado na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em exacerbação aguda, também pode levar à hipóxia. Estados de hipóxia aguda podem ocorrer mesmo com valores normais de PaO_2 e SaO_2 , especialmente quando o fornecimento de

oxigénio aos tecidos é comprometido, como em casos de choque, anemia grave, permanência em altitudes elevadas, ou competição da fixação de oxigénio com outras moléculas (monóxido de carbono, meta-hemoglobina) (17,18).

Por outro lado, a hipóxia crónica é característica em indivíduos com insuficiência respiratória crónica. Nestes casos, a oxigenoterapia é, muitas vezes, um tratamento para toda a vida, contribuindo para um aumento da esperança de vida. As indicações terapêuticas incluem hipoxemia grave e persistente, confirmada por medições em duas ocasiões separadas por pelo menos três semanas, com valores de PaO₂ inferiores a 55 mmHg ou entre 55 e 59 mmHg, mas associada a outros fatores, como poliglobulia (excesso de glóbulos vermelhos no sangue), hipertensão arterial pulmonar ou ainda um estado de *cor pulmonale*, caracterizado pelo espessamento do ventrículo direito do coração (19). Outras indicações terapêuticas abrangem a hipercapnia, a doença intersticial pulmonar, ou ainda a dessaturação noturna, que pode surgir em casos de perturbações respiratórias do sono, como a apneia central, obstrutiva ou ainda certas doenças neuromusculares (17,18).

A *British Thoracic Society* (BTS) emitiu uma diretriz, em 2017, sobre o uso da oxigenoterapia em adultos em contexto de cuidados de saúde e emergência (20). Os autores indicam que o oxigénio deve ser prescrito para atingir uma SaO₂ alvo de 94-98% para os doentes em situações agudas, ou de 88-92% para os doentes em risco de insuficiência respiratória hipercápnica.

5.5 Fontes de oxigénio na oxigenoterapia normobárica

A administração de oxigénio faz-se por inalação, em doentes com capacidade de ventilação espontânea, com um fluxo contínuo (17).

Os dispositivos de administração de oxigénio são constituídos por uma fonte de oxigénio, ou pela sua produção combinada com o armazenamento. As fontes de oxigénio mais comuns são o oxigénio líquido, os cilindros de oxigénio e os concentradores de oxigénio (21).

Na década de 1960, foi desenvolvido o primeiro sistema de oxigénio líquido para uso doméstico, concebido para oferecer um sistema estacionário de oxigénio, acompanhado por pequenos dispositivos portáteis de oxigénio líquido recarregáveis. Esta inovação transformou significativamente o cenário da oxigenoterapia domiciliar, proporcionando maior mobilidade e qualidade de vida aos pacientes dependentes deste

tratamento. O sistema de oxigénio líquido é indicado para doentes com insuficiência respiratória crónica, que possuem a capacidade de deambulação e desejam retomar uma vida ativa, mas que necessitam de um fluxo de oxigénio superior a $5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ para realizar as suas atividades diárias. Este sistema também é amplamente utilizado em meio ambulatorio (22).

O oxigénio líquido é um líquido criogénico com um ponto de ebulição de $-183 \text{ }^\circ\text{C}$, permitindo armazenar uma maior quantidade de oxigénio sob a forma de líquido num pequeno recipiente. O oxigénio, com uma pureza mínima de 99,5%, deve primeiro ser vaporizado até se tornar num gás comprimido e seguidamente aquecido dentro do dispositivo, a temperatura ambiente, de modo a poder ser administrado ao doente através de uma cânula nasal (22).

Este sistema possui inúmeras vantagens, incluindo a facilidade de transporte devido ao seu reduzido peso, sendo também uma opção mais segura que os cilindros de oxigénio pois opera com pressões de oxigénio mais baixas. Este sistema proporciona ao paciente uma flexibilidade de utilização, permitindo o controlo autónomo da frequência de recarga, com a capacidade de fornecer oxigénio para cerca de 11 dias com o dispositivo básico. Contudo, este sistema tem uma capacidade limitada pelo seu tamanho e está associado a um custo económico considerável. De facto, o oxigénio líquido está sujeito a evaporação, e requer a intervenção de profissionais duas a três vezes por mês para reabastecimento. Além disso, o número crescente de pacientes com insuficiência pulmonar que deseja viajar por via aérea enfrenta a restrição das regulamentações das companhias aéreas, que proíbem o oxigénio líquido nas aeronaves (22).

Os concentradores de oxigénio são outro exemplo de sistema de administração de oxigénio. Este tipo de dispositivo é recomendado para pacientes que necessitam de oxigenoterapia com duração superior a 1,4 horas diárias (22).

Este dispositivo extrai o oxigénio do ar ambiente, direcionando-o através de um dos dois cilindros que contém uma peneira molecular, onde o azoto é absorvido, resultando num oxigénio concentrado e uma pequena percentagem de outros gases presentes no ar ambiente. Simultaneamente, no outro cilindro, o azoto é desorvido e extraído para a atmosfera. Assim, a pureza do oxigénio produzido é de cerca de 97% no menor fluxo, 95% em $2 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ e diminui para menos de 90% a fluxos acima de 3

L.min⁻¹. O dispositivo não deve ser utilizado caso a concentração de oxigénio seja inferior a 82% (21). Este sistema permite o fornecimento contínuo de um fluxo de oxigénio ao paciente, variando desde concentradores de baixo fluxo de oxigénio, capazes de fornecer entre 0,5-5 L.min⁻¹ até concentradores de alto fluxo, com capacidade para gerar até 10 L.min⁻¹ de oxigénio (22).

Existem dois tipos principais de concentradores de oxigénio: os portáteis e os estacionários. As diferenças fundamentais entre esses dispositivos residem no fluxo de oxigénio fornecido, no tamanho e peso, nas opções de fontes de alimentação e no custo económico associado. Os concentradores estacionários destacam-se por oferecer um fluxo de oxigénio mais elevado e um custo económico inferior, sendo mais adequados para uso contínuo em ambiente doméstico ou hospitalar. Por outro lado, os concentradores portáteis são menores e mais leves, proporcionando maior flexibilidade de uso, especialmente para pacientes que necessitam de mobilidade. Os dois dispositivos estão representados no Anexo 2.

Ambos os dispositivos funcionam com fontes elétricas, o que lhes permite fornecer uma quantidade ilimitada de oxigénio, uma das suas principais vantagens. Alguns modelos de concentradores portáteis são capazes de fornecer oxigénio por até 12 horas consecutivas. No entanto, a necessidade de proximidade de uma fonte elétrica pode ser uma desvantagem, limitando a mobilidade do paciente. Além disso, esses dispositivos requerem manutenção regular, como a troca de filtros, e um período de aquecimento antes do uso. É importante notar que modelos mais antigos tendem a emitir mais ruído e vibrações (22).

Na oxigenoterapia, os cilindros de oxigénio representam uma alternativa importante aos concentradores de oxigénio. Estes cilindros são amplamente utilizados em hospitais que não dispõem de tanques de armazenamento de oxigénio líquido. Constituem recipientes metálicos que contêm gás comprimido mantido sob alta pressão. Para pacientes que necessitam de oxigenoterapia domiciliar, os cilindros de oxigénio são frequentemente utilizados em conjunto com concentradores de oxigénio. Esta combinação é ideal para pacientes com mobilidade reduzida, que raramente necessitam de oxigénio portátil. Em ambiente hospitalar, os cilindros de oxigénio portáteis são principalmente utilizados para fornecer oxigénio temporário a pacientes submetidos a ventilação invasiva. (22).

Estes dispositivos são equipados com um regulador acoplado à parte superior do cilindro, que funciona como uma válvula, permitindo o ajuste seguro do fluxo de oxigênio fornecido. Quando esta válvula é aberta manualmente, o oxigênio é direcionado através da linha de menor resistência até ao paciente, utilizando dispositivos como máscaras ou cânulas nasais. Um barómetro indica a pressão de oxigênio restante no cilindro. Diferentemente dos dispositivos de fluxo contínuo de oxigênio, os cilindros operam com base em impulsos desencadeados durante a inspiração do paciente. Este mecanismo permite uma utilização mais eficiente do oxigênio, reduzindo o desperdício durante a expiração e, conseqüentemente, prolongando a duração do cilindro (22,23).

Atualmente, os cilindros de oxigênio são o dispositivo menos utilizado na oxigenoterapia devido às várias desvantagens que apresentam em comparação com o oxigênio líquido e os concentradores de oxigênio. Estes cilindros devem ser mantidos próximos dos pacientes, ocupando espaço e restringindo a mobilidade. Embora não necessitem de uma fonte elétrica, exigem manutenção constante por profissionais qualificados e diversos acessórios, como barómetros, reguladores, fluxómetros e, em alguns casos, humidificadores. Esses requisitos adicionais aumentam significativamente o custo económico a longo prazo, tornando os cilindros de oxigênio uma opção menos prática e mais onerosa em comparação com outras tecnologias disponíveis na oxigenoterapia (21).

5.6 Formas de inalação na oxigenoterapia normobárica

O oxigênio pode ser administrado através de diversas formas de inalação. Os sistemas de fornecimento de oxigênio classificam-se em sistemas de alto fluxo e sistemas de baixo fluxo de oxigênio.

Na oxigenoterapia, os dispositivos de baixo fluxo fornecem oxigênio a uma taxa inferior ao fluxo inspiratório do paciente, que é aproximadamente $30 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$. Durante a inspiração, o oxigênio é diluído com o ar ambiente, e o grau dessa diluição depende do fluxo inspiratório do paciente. Em contraste, os sistemas de alto fluxo de oxigênio fornecem taxas de fluxo mais elevadas, garantindo uma FiO_2 estável e que não é afetada pelo fluxo inspiratório (24).

Dentro dos sistemas de baixo fluxo de oxigênio, destacam-se as cânulas nasais, os cateteres nasais e as máscaras faciais. A cânula nasal é o sistema de administração

de oxigénio mais comum, utilizado em situações de hipóxia leve. Consiste em dois tubos macios de plástico que são inseridos aproximadamente 1 cm em cada narina, fornecendo oxigénio no espaço nasofaríngeo, com um fluxo ajustável entre 1 e 6 L.min⁻¹, correspondendo a uma FiO₂ entre 24-40%. Estes dispositivos são recomendados para pacientes sem hipercapnia que necessitam de oxigenoterapia até 40%, podendo ser utilizado no domicílio. A FiO₂ aumenta em cerca de 4% a cada litro de oxigénio por minuto, devendo ser evitado um fluxo superior a 6 L.min⁻¹, uma vez que pode secar a mucosa nasal e perturbar os padrões de sono. Por esta razão, é frequentemente necessário humidificar o oxigénio antes da sua utilização. Este sistema é conveniente, permitindo ao paciente falar e alimentar-se enquanto recebe oxigénio. Contudo, é facilmente deslocável, o que pode comprometer o efeito terapêutico, e não é tão eficaz em pacientes com desvio do septo nasal (24,25).

Os cateteres nasais são dispositivos de borracha e são inseridos, após lubrificação da extremidade com parafina líquida, são inseridos até ficarem visíveis atrás da úvula na orofaringe (25). Este dispositivo afeta a produção de secreção, logo é recomendado que seja removido e substituído por um novo a cada oito horas e, preferencialmente, na narina oposta (26).

As máscaras faciais de baixo fluxo de oxigénio são outro dispositivo amplamente utilizado na oxigenoterapia. Estas máscaras ajustam-se sobre a boca e o nariz e pode ser regulada para fornecer entre 5 a 10 L.min⁻¹, correspondente a uma FiO₂ de 35-55%, sendo indicada quando é necessário administrar uma quantidade moderada de oxigénio. O dispositivo possui orifícios laterais que permitem a exalação de CO₂ pelo paciente. À semelhança das cânulas nasais, pode ser necessário adicionar oxigénio humidificado em caso de secura da mucosa nasal. Contudo, as máscaras faciais apresentam algumas desvantagens, como desconforto e a necessidade de serem removidas para que o paciente possa comer e beber (24,25).

A máscara de não reinalação é um tipo de máscara facial utilizada na oxigenoterapia, indicada para pacientes com hipóxia grave que mantêm uma ventilação adequada. Este dispositivo de baixo fluxo de oxigénio é composto por um saco reservatório de aproximadamente um litro e uma válvula unidirecional entre o reservatório e a máscara, impedindo que o paciente inale o ar expirado. Durante a inspiração, uma leve pressão negativa fecha a válvula expiratória e, simultaneamente, a válvula inspiratória permite o fornecimento de oxigénio ao paciente. O fluxo de

oxigénio pode ser ajustado para fornecer entre 10 e 15 L.min⁻¹, correspondente a uma FiO₂ de 80-95%. É importante evitar fluxos inferiores a 10 L.min⁻¹ pois isso pode causar o colapso total do saco durante a inspiração (24,26).

Os sistemas de alto fluxo fornecem uma concentração específica de oxigénio em fluxos iguais ou superiores ao fluxo inspiratório máximo do paciente, permitindo assim a medição exata da FiO₂. A máscara de arrastamento de ar, ou máscara de Venturi, está ligada a uma máscara simples. Um exemplo desse sistema é a máscara de arrastamento de ar, também conhecida como máscara de Venturi, que está acoplada a uma máscara simples. Este dispositivo utiliza válvulas Venturi que operam com base no princípio de Bernoulli, onde o aumento da velocidade de um gás ao passar por um tubo estreito cria uma queda na pressão. As válvulas Venturi estão disponíveis em diferentes tamanhos e são identificadas por um sistema de cores, permitindo ajustes na FiO₂ fornecida, variando entre 24-60%. O oxigénio é forçado através de um pequeno orifício no dispositivo, gerando um fluxo de alta velocidade que cria uma pressão subatmosférica. Essa pressão arrasta uma porção constante de ar ambiente para a máscara. Embora este dispositivo não cause secura da mucosa nasal, apresenta a desvantagem de interferir na capacidade do paciente de falar, comer e beber (24,27,28). A representação esquemática de uma máscara de Venturi assim como a de uma máscara simples encontra-se no Anexo 3.

A cânula nasal de alto fluxo é um sistema de oxigenoterapia de alto fluxo indicado para pacientes que necessitam de uma FiO₂ mais elevada do que a fornecida por uma cânula nasal simples, ou que apresentam um aumento ligeiro a moderado do esforço respiratório, sem indicação clara para ventilação mecânica (27). Este sistema é composto por um gerador de fluxo, um misturador de ar ambiente e oxigénio, um humidificador e uma cânula nasal. O gerador de fluxo pode fornecer um fluxo de oxigénio até 60 L.min⁻¹ e o misturador aumenta a FiO₂ até 100%. O humidificador satura e mistura o gás a temperaturas entre 31 e 37 °C. O fluxo de oxigénio administrado pode ser ajustado consoante as necessidades do paciente. O fluxo elevado assim como a humificação do oxigénio melhoram a depuração mucociliar das secreções, reduzindo assim o esforço respiratório (24).

5.7 Riscos associados à oxigenoterapia normobárica

A oxigenoterapia normobárica é notável pelas suas diversas vantagens. Este tratamento é caracterizado pela facilidade de administração, seja em ambiente ambulatorio ou hospitalar, além de ser não invasivo e de baixo custo económico (2).

O oxigénio, como qualquer fármaco, possui a sua própria faixa terapêutica que, em condições inadequadas de uso, pode induzir toxicidade. Nas primeiras 12-24 horas, em condições normobáricas (1 atm ou menos), a administração de 100% de oxigénio não apresenta toxicidade relevante para a prática de medicina de emergência. A pressão atmosférica de 0,5 atm, a oxigenoterapia demonstrou ser segura por longos períodos. No entanto, a pressões parciais mais elevadas, o oxigénio pode tornar-se tóxico para o organismo, provocando sintomas como dor torácica, tosse seca, dispneia, cefaleias, tonturas ou ainda redução drástica da capacidade aeróbia (2).

A oxigenoterapia apresenta potenciais riscos físicos, funcionais e citotóxicos. O oxigénio, sendo um gás que favorece a combustão, pode aumentar o risco de incêndio e queimaduras em condições de elevadas concentrações (FiO_2 superior a 60%), especialmente em pacientes fumadores (2). Nessas concentrações, o oxigénio induz vasoconstrição e pode causar lesão do tecido pulmonar e nervoso se a inalação persistir por mais de 48 horas, potencialmente evoluindo para doenças graves como a síndrome de dificuldade respiratória no adulto (22). As lesões celulares são principalmente causadas pela presença de ROS, cuja quantidade é proporcional ao grau de hiperóxia (17).

A perda de sensibilidade ao CO_2 constitui um risco funcional significativo associado à oxigenoterapia, podendo levar a uma depressão ventilatória e ao desenvolvimento de diversas patologias como a doença pulmonar obstrutiva crónica. A hipoventilação resultante pode induzir estados de hipercapnia e narcose de CO_2 . No entanto, este risco é minimizado com a administração de oxigénio em fluxo baixo (2).

6 A oxigenoterapia hiperbárica

6.1 Definição

A oxigenoterapia hiperbárica (OTH) é uma abordagem terapêutica baseada na inalação de oxigénio puro (FiO_2 de 100%) a uma pressão superior à pressão do nível do mar, correspondente a 1 atm, dentro de uma câmara hiperbárica (2).

6.2 Objetivos

O objetivo da OTH é elevar a pressão de oxigénio nos tecidos do corpo. Esse aumento da pressão de oxigénio serve tanto para corrigir deficiências de oxigénio, que podem ocorrer devido a diversas patologias, quanto para aproveitar os efeitos terapêuticos únicos que o oxigénio pode ter quando administrado sob alta pressão (29).

A OTH é aplicada a pressões entre 2,0 e 3,0 atm, resultando numa pressão paO_2 entre 1200 e 2000 mmHg. Dependendo do protocolo, a duração estimada da sessão varia entre 1,5-2 horas, podendo ser realizada de uma a três vezes ao dia, sendo administrada entre 20-60 doses terapêuticas, em função da condição (30). Os objetivos deste aumento extremo na concentração de oxigénio incluem provocar efeitos farmacológicos a nível molecular, que induzem mudanças funcionais e estruturais nos tecidos, promovendo a recuperação e a função cardiovascular (31).

6.3 Mecanismo de ação da oxigenoterapia hiperbárica

6.3.1 Princípios físicos inerentes à oxigenoterapia hiperbárica

A aplicação da OTH e os seus efeitos bioquímicos e fisiológicos baseiam-se em vários princípios físicos, nomeadamente as leis de Boyle-Mariotte, Dalton, Henry, Fick e o princípio de Pascal.

A lei de Boyle-Mariotte estabelece que, a uma temperatura constante, a pressão e o volume de um gás são inversamente proporcionais. Isto explica certos aspetos da OTH, nomeadamente que o ligeiro aumento sentido na câmara hiperbárica provoque o fenómeno de “aperto”, que ocorre quando as trompas de Eustáquio, bloqueadas, impedem a equalização da pressão do gás, resultando numa compressão dolorosa do gás no ouvido médio (32).

A lei de Dalton estipula que a pressão total de uma mistura de gases é igual à soma das pressões parciais dos gases individuais na mistura. Assim, aumentando a pressão total na câmara hiperbárica, a pressão parcial do oxigénio também aumenta, o que permite uma maior dissolução de oxigénio no sangue e, conseqüentemente, uma melhor oxigenação dos tecidos (32).

A primeira lei de Fick da difusão indica que as variáveis para a difusão de gases são o tamanho da área de difusão, a espessura da barreira de difusão e a pressão parcial do gás diferencial. Assim, o aumento da pressão parcial de oxigénio na OTH aumenta o fluxo de oxigénio para os tecidos, devido ao maior gradiente de concentração. A segunda lei de Fick descreve que o tempo necessário para a difusão é dependente do tamanho das moléculas, permitindo que as moléculas menores de gás difundam mais rapidamente do que as maiores (2).

A Lei de Henry estabelece que a quantidade de gás dissolvido num líquido ou tecido é proporcional à pressão parcial desse gás em contacto com o líquido ou tecido, sendo esta a base para o aumento da pressão parcial de oxigénio nos tecidos na OTH (2,32).

O princípio de Pascal indica que qualquer pressão aplicada a um fluido incompressível contido num recipiente confinado é transmitida integralmente a todas as partes do fluido e às paredes do recipiente (2). A aplicação uniforme da pressão garantida por este princípio permite que a OTH seja administrada de maneira controlada, proporcionando os benefícios terapêuticos desejados enquanto se minimizam os riscos para o paciente.

6.3.2 Efeitos bioquímicos e celulares da oxigenoterapia hiperbárica

A OTH envolve a administração de oxigénio puro a pressões superiores à atmosférica. Os níveis elevados de pressão induzem um aumento da quantidade de oxigénio dissolvido no plasma, levando a uma hiperoxigenação dos tecidos.

O oxigénio, proveniente da inspiração, move-se segundo um gradiente de pressão para gás alveolar, sangue arterial, leito capilar, líquido intersticial e intracelular para dentro das células, nomeadamente a mitocôndria, local terminal de consumo de oxigénio, na qual as concentrações são de aproximadamente 1,5-3 mM (2).

A pressão parcial de oxigénio arterial e nos tecidos é de aproximadamente 90 e 55 mmHg, respetivamente. A OTH provoca um aumento significativo destes valores,

mas é limitada a pressões de 3 atm, que desencadeia efeitos tóxicos. Uma vez que a pressão parcial de oxigénio, a pressão de vapor de água e o quociente respiratório não sofrem variações relevantes entre pressões de 1-3 atm, a inalação de oxigénio (FiO_2 de 100%) a uma pressão de 2 atm fornece uma pressão parcial de oxigénio de 1423 mmHg e, conseqüentemente, permite a passagem do oxigénio alveolar para o espaço alveolar-capilar (2). Esta dimensão considerável da hiperoxigenação mediada pelo plasma provoca efeitos farmacológicos a nível molecular, que desencadeiam alterações funcionais e estruturais nos tecidos, promovendo a recuperação e a função cardiovascular (31).

Os efeitos celulares da OTH incluem a neovascularização com recrutamento e diferenciação de células estaminais, que podem atuar nas feridas e acelerar a sua cicatrização, devido ao aumento de fatores induzidos pela hipóxia 1 e 2 (HIF-1 e HIF-2). A OTH pode ainda inibir a adesão de neutrófilos à integrina 2, o que demonstrou melhorar as lesões de reperfusão em diversos órgãos, como o cérebro, coração, pulmão e fígado, melhorando assim a microcirculação (7). Outros efeitos celulares consistem na redução da produção de citocinas pró-inflamatórias por monócitos e macrófagos e no aumento da tolerância isquémica do coração através de mecanismos que envolvem a indução de enzimas antioxidantes e de proteínas anti-inflamatórias nos órgãos (33,34).

6.3.3 Efeitos fisiológicos da oxigenoterapia hiperbárica

O efeito principal decorrente da OTH é o alívio da hipóxia tecidual. A inalação de oxigénio puro sob pressões equivalentes a 2 atm leva a que a quantidade de oxigénio dissolvido no plasma seja dez vezes superior à de ar respirado ao nível do mar, em condições normobáricas. Assim, durante a OTH, a concentração de hemoglobina sérica (HBG) é totalmente saturada e o resultado é a elevação da pressão parcial de oxigénio em todo o leito vascular (2).

Os efeitos fisiológicos da OTH incluem uma variedade de impactos a curto e longo prazo. No curto prazo, a OTH pode causar vasoconstrição, aumentar a distribuição de oxigénio, reduzir o edema, ativar a fagocitose e proporcionar um efeito anti-inflamatório. A longo prazo, os benefícios incluem a promoção de neovascularização, osteoneogénese e estimulação da produção de colagénio pelos fibroblastos (2).

A OTH melhora ainda a capacidade fagocitária contra certas bactérias, atuando em conjunto com antibióticos para inibir o crescimento de diversos microrganismos anaeróbicos e aeróbicos na área da ferida. De facto, combate microrganismos anaeróbios através da geração de radicais livres, como a SOD, catalase e peroxidase. São conhecidas mais de 20 exotoxinas bacterianas, sendo a alfa-toxina (fosfolipase C) a mais comum, provocando anemia, icterícia, insuficiência renal, cardiotoxicidade e disfunção cerebral. Contudo, a OTH demonstrou ser eficaz em bloquear a produção de algumas destas toxinas (2).

A OTH revelou ainda ser um meio mais eficaz para reintroduzir oxigénio do que a reoxigenação normobárica ou mesmo hipóxica na redução dos efeitos de isquemia-reperfusão. Embora a reintrodução de oxigénio após um episódio de isquemia possa causar efeitos negativos, como a adesão de leucócitos, produção de radicais livres de oxigénio e apoptose, o rápido restabelecimento dos níveis normais de oxigénio mitocondrial demonstrou, paradoxalmente, diminuir esses efeitos (35).

6.4 Tipos de câmaras hiperbáricas

A administração de OTH requer instalações especiais, como as câmaras hiperbáricas, que podem ser câmaras monolugar ou multilugares, capazes de suportar pressões superiores à atmosférica (2).

As câmaras monolugares, com capacidade para uma única pessoa, permitem a inalação do oxigénio diretamente do ambiente da câmara. Em comparação com as câmaras multilugares, estes dispositivos são mais pequenos, mais fáceis de instalar e menos dispendiosos. Uma das desvantagens da câmara monolugar consiste no acesso reduzido dos profissionais de saúde ao paciente durante o tratamento. No entanto, é possível monitorizar parâmetros como a pressão arterial, ter acesso a eletrocardiograma e fornecer medicamentos intravenosos, se necessário, através de um manguito. Uma imagem representativa de uma câmara hiperbárica monolugar pode ser encontrada no Anexo 4.

As câmaras hiperbáricas multilugares permite que vários doentes sejam expostos ao ar pressurizado em conjunto, enquanto cada um deles respira oxigénio puro através de uma máscara facial, tenda cefálica ou tubo endotraqueal (36). Aqui, os profissionais de saúde têm acesso ao paciente no interior da câmara, podendo intervir caso seja necessário. Habitualmente, o tempo necessário para compactar um paciente até 3 atm é

de 30 minutos, e leve aproximadamente o mesmo tempo para descomprimir, podendo este tempo ser reduzido até três minutos em caso de emergência. As desvantagens deste dispositivo incluem a dificuldade de instalação e os custos associados que limitam o seu uso (2). O anexo 5 apresenta uma imagem representativa de uma câmara multilugares.

6.5 Indicações terapêuticas da oxigenoterapia hiperbárica

As indicações terapêuticas para a administração de OTH baseiam-se em estudos clínicos experimentais com diferentes níveis de evidência e realizados com metodologia rigorosa. Em 2004, a European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) emitiu as suas recomendações, usando uma escala de três graus de acordo com a força de recomendação. O primeiro grau é fortemente recomendado, sugerindo que a OTH é de extrema importância no tratamento do paciente. O segundo grau é recomendado, no qual o júri indica que a OTH afeta positivamente o resultado final do paciente. Por último, no terceiro grau o júri considera a administração de OTH como uma opção (2).

A ECHM avaliou ainda os níveis de provas que sustentam as recomendações. O nível A corresponde a uma recomendação apoiada por evidências de nível 1, ou seja, baseada em pelo menos dois estudos concordantes, grandes, duplamente cegos, controlados e aleatorizados, com pouco ou nenhum viés metodológico). O nível B indica uma recomendação apoiada por evidência científica de nível 2, que se apoia em estudos duplamente cegos, controlados e aleatorizados, mas com falhas metodológicas, com apenas pequenas amostras ou apenas um único estudo. Por fim, o nível C representa uma recomendação apoiada num nível de evidência 3, que se baseia na opinião de consenso de especialistas (2). O Anexo 6 apresenta uma tabela que resume as indicações terapêuticas aceites para a administração de OTH, com base nas recomendações da ECHM.

6.6 Efeitos adversos e contra-indicações inerentes à oxigenoterapia hiperbárica

A oxigenoterapia hiperbárica, embora seja um tratamento seguro e eficaz para diversas condições médicas, apresenta potenciais efeitos adversos e complicações.

Um dos efeitos adversos da OTH é o barotrauma, sendo este uma lesão tecidual que ocorre devido a mudanças na pressão do ambiente circundante, especialmente se essas mudanças são rápidas e significativas. De acordo com a lei de Boyle-Mariotte, este fenómeno ocorre quando a diferença de pressão entre o interior e o exterior de um espaço cheio de gás no corpo (como os pulmões, ouvidos e seios nasais) não é equalizada adequadamente. O barotrauma do ouvido médio é o efeito adverso mais recorrente na administração de OTH, com uma incidência de 2% (2).

A administração de oxigénio puro pode induzir toxicidade em pressões superiores a 0,5 atm (17). As pressões elevadas usadas durante a administração podem induzir toxicidade pulmonar, com a diminuição da capacidade vital, e no sistema nervoso central (SNC). A toxicidade ocular é outro efeito adverso possível, podendo provocar miopia progressiva ou cataratas quando administrada em longas séries, normalmente revertida dentro das seis semanas após o término do tratamento (2,36).

As contra-indicações à administração da OTH são essencialmente a presença de pneumotórax não tratado e alguns agentes terapêuticos, nomeadamente a bleomicina, devido ao risco de fibrose pulmonar. Destacam-se ainda casos de epilepsia não controlada, hipertiroidismo, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crónica ou claustrofobia (2,36).

7 Resultados e discussão

7.1 Efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia em modelos celulares

Os modelos celulares são amplamente utilizados em investigação devido à sua capacidade de fornecer um ambiente controlado para a observação dos efeitos estudados. A utilização de culturas celulares permite a manutenção de variáveis tais como pressão e temperatura estáveis, o que é crucial para garantir a reprodutibilidade e a consistência dos resultados experimentais. Além disso, a homogeneidade celular, caracterizada pela presença de um único tipo de célula, facilita a análise dos efeitos diretos de estímulos ou intervenções específicas, minimizando a variabilidade inerente a sistemas biológicos heterogêneos, mais complexos. Esses fatores fazem com que estes modelos sejam uma ferramenta valiosa para investigar os mecanismos subjacentes e as respostas fisiológicas à oxigenoterapia a nível celular.

Nos últimos anos, o efeito da hiperóxia constante no endotélio vascular tem sido amplamente estudado. No entanto, o efeito da hiperóxia cíclica permanece em grande parte desconhecido. O artigo publicado por Wu et al. em 2016, procurou entender se esta última induz mais lesões do que a hiperóxia constante em células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs)(37). As HUVECs servem frequentemente de modelo para estudos sobre doenças vasculares, tais como enfarte do miocárdio ou ainda lúpus eritematoso sistêmico. Estas células foram expostas a hiperóxia constante (95% de O₂), hiperóxia cíclica (5-95% de O₂) e em condições de controlo, normóxicas (21% de O₂), a uma pressão e temperatura estável de 37 °C e um teor de humidade relativa de 95%. Os resultados foram observados nos tempos 0, 8, 24 e 72h. Aqui, foram medidas variáveis tais como o crescimento e viabilidade celular, integridade da membrana celular, níveis de ROS e expressão de proteínas antioxidantes. Observou-se, através de imunofluorescência, uma diminuição progressiva de células HUVECs vivas, e um aumento de células em apoptose, em comparação com o estado controlo de normóxia. Quando comparados com os efeitos em estado de normóxia, ambas a hiperóxia constante e cíclica causam lesão nas células HUVECs. No entanto, após as 72h, a hiperóxia constante demonstra um aumento de 12% na libertação de lactato desidrogenase (LDH), que sugere a existência de dano celular, um aumento de 121% de apoptose celular e uma diminuição de 31% na contagem celular das culturas. A hiperóxia cíclica, por sua vez, induz um aumento de 61% de apoptose celular, e uma

diminuição de 28% na contagem celular das culturas, o que sugere que a hiperóxia constante cause mais lesão celular.

Paralelamente, foi notado um aumento de produção de citocinas pró-inflamatórias e a ativação de vias inflamatórias. Os autores atribuem estes fenômenos a perturbações do equilíbrio de oxidação e redução celular, e exposição das HUVECs a elevados níveis de ROS, que podem comprometer a função das células endoteliais, cruciais na regulação do tônus e permeabilidade vascular, e potencialmente contribuir para disfunções do sistema cardiovascular (37).

Ainda com o intuito de estudar o efeito da hiperóxia sobre a viabilidade celular, a sua capacidade proliferativa assim como os mecanismos que afetam o tônus vascular, Attaye et al. conduziram um estudo em que expuseram células endoteliais microvasculares humanas (hMVEC) a diferentes frações de oxigênio: 20% (controle), 30%, 50% e 95%, por períodos de 8, 24 e 72 horas, mantidas a uma temperatura constante de 37 °C e um teor de humidade relativa de 95%. As hMVECs são particularmente relevantes, pois em pacientes com condições críticas, disfunções microvasculares desempenham um papel crucial em situações como sepsis e lesões de isquemia e reperfusão. Ensaios de proliferação e técnicas de imunofluorescência mostraram que a exposição das hMVECs a 50% de O₂ resultou numa leve diminuição na proliferação celular, enquanto a exposição a 95% de O₂ por mais de 24 horas reduziu significativamente a viabilidade e a capacidade proliferativa das células. Após as 72 horas, houve um aumento na morte celular, com o descolamento das células endoteliais da matriz. Os autores sugerem que os níveis basais de NO eram demasiadamente baixos para aumentar adequadamente os níveis de peroxinitrito, uma importante ROS (38).

A exposição das HUVECs a níveis extremos constantes (95% de O₂) e cíclicos (5-95% de O₂) de hiperóxia já demonstrou induzir inflamação, apoptose e necrose celular. Contudo, ainda não está claro como a hiperóxia moderada e constante afeta essas células e o endotélio vascular humano, e quais seriam os impactos no sistema cardiovascular.

Hafner et al. conduziram um estudo *in vitro* para investigar os efeitos da hiperóxia moderada e constante (40% de O₂) e da hiperóxia cíclica com anóxia (0-40% de O₂) em HUVECs, em comparação com grupos controle em condições de normóxia (21% de O₂) e anóxia constante (0% de O₂), a uma temperatura constante de 37 °C (39). A

oscilação de O₂ foi realizada em três ciclos por hora, com cada ciclo consistindo em 10 minutos a 40% de O₂ seguidos por 10 minutos a 0% de O₂. Os efeitos foram avaliados nos tempos de 0, 6, 12, 24 e 48 horas. Os resultados indicaram que tanto a hiperóxia moderada e constante quanto a cíclica provocaram efeitos adversos nas HUVECs, incluindo a supressão do crescimento e da viabilidade celular, indução de apoptose e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8). Essas citocinas, críticas para a manutenção e restauração da homeostase celular, promovem inflamação e lesões diretas no sistema cardiovascular.

Ainda com o intuito de comparar os efeitos da hiperóxia constante (95% de O₂), com hiperóxia intermitente (5-95% de O₂ em ciclos de 10 min), normóxia constante (21% de O₂) e hipóxia moderada constante (5% de O₂), Hafner et al. conduziram um estudo detalhado para observar os impactos em cardiomiócitos humanos adultos (HACMs), usando um biorreator, com uma temperatura constante de 37 °C e um teor de umidade relativa de 95% (40). As células foram isoladas de pacientes com patologias cardiovasculares que sofreram transplante cardíaco previamente. Foram observadas alterações de morfologia e viabilidade celular, liberação de citocinas pró-inflamatórias, do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), do fator de inibição de migração de macrófagos (MIF) e de lactato desidrogenase (LDH), nos tempos 0, 8, 24 e 72 horas de tratamento. Os autores sugerem que tanto a hiperóxia constante como a intermitente induzem efeitos citotóxicos e inflamatórios nas HACMs, justificando pela liberação de LDH, secreção de VEGF e citocinas pró-inflamatórias. Observou-se que o dano celular aumenta gradualmente com o tempo de exposição a hiperóxia, e que este é mais elevado no grupo de hiperóxia constante, estando, contudo, presente no grupo de hiperóxia intermitente. O MIF, que representa um indicador chave na inflamação do miocárdio, apresentou uma resposta mais específica, sendo somente induzido pela hiperóxia constante. Os autores concluem que ambas a hiperóxia constante e intermitente, por tempos prolongados, podem levar a lesões cardiovasculares. Contudo, reconhecem que é necessário realizar o estudo em células saudáveis para comparar os efeitos observados.

Os dois estudos apresentados previamente, realizados em HUVECs e HCAMs, sugerem que a hiperóxia pode induzir efeitos nefastos diretos sobre o sistema cardiovascular (39,40).

Em 2018, Peng YW et al. conduziram uma investigação para determinar se a reperfusão normóxica, após um estado de hipóxia ou isquemia, está associada a níveis reduzidos de stresse oxidativo, inflamação e lesão miocárdica em comparação com a reperfusão hiperóxica. Utilizando um modelo *in vitro* com células H9c2 derivadas do coração embrionário de rato, as células foram expostas a uma condição de hipóxia (<1% de O₂) por 12 horas, seguida por reperfusão sob condições de normóxia (95% de ar ambiente) e hiperóxica (95% de O₂ suplementar) por um período de 2 horas. O objetivo do estudo foi comparar os efeitos cardiovasculares associados a diferentes condições de reperfusão (41).

Os resultados, obtidos através da técnica de eletroforese em gel (Western blot), revelaram um aumento na expressão da proteína caspase 3 durante a reperfusão hiperóxica, uma proteína mediadora da apoptose. Adicionalmente, observou-se uma diminuição no rácio de Bcl-2/BAX, onde Bcl-2 atua como um fator anti-apoptótico e BAX como um fator pró-apoptótico. Esses achados sugerem que a reperfusão hiperóxica, após um estado de hipóxia, está associada a um aumento da apoptose dos cardiomiócitos em comparação com a reperfusão normóxica (41).

Os níveis de mRNA de gp91-phox e iNOS, ambos marcadores de stresse oxidativo, também foram medidos por meio de RT-PCR. Foi observado um aumento significativo nesses níveis em comparação com os cardiomiócitos controle, após 12 horas de hipóxia seguidas por 2 horas de reperfusão (12H/2R). Os autores sugerem que essas condições elevam tanto o stresse oxidativo quanto o estado inflamatório dos cardiomiócitos, com uma exacerbação mais pronunciada na reperfusão hiperóxica (41).

Dessa forma, o estudo indica que, em cardiomiócitos isolados em cultura, a reperfusão após um estado de hipóxia está associada a um aumento do estresse oxidativo, inflamação celular, lesões e morte celular programada. Esses achados fornecem uma compreensão mais aprofundada sobre os efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia, destacando a importância da escolha da concentração de oxigénio utilizada durante a reperfusão para minimizar as lesões celulares (41).

7.2 Efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia em indivíduos saudáveis

7.2.1 Efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia em animais saudáveis

A investigação de efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia normobárica e hiperbárica em animais saudáveis é fundamental para aprofundar a compreensão dos mecanismos fisiológicos envolvidos naquelas modalidades terapêuticas. Estudos realizados em modelos animais sem doenças preexistentes proporcionam uma base essencial para avaliar as respostas cardiovasculares à oxigenoterapia, permitindo identificar alterações hemodinâmicas e potenciais efeitos a longo prazo. Esse conhecimento é indispensável para otimizar as práticas clínicas de oxigenoterapia em diferentes contextos, fornecendo uma referência que facilita a comparação com os efeitos observados em animais doentes. Assim, ao estabelecer parâmetros normais de resposta cardiovascular, os investigadores podem diferenciar com maior precisão as modificações provocadas tanto pela patologia quanto pelo tratamento, contribuindo para o desenvolvimento de protocolos terapêuticos mais seguros e eficazes.

A oxidorredução desempenha crucial na função cardíaca. Em 2015, Chapalamadugu et al. conduziram um estudo para investigar os efeitos cardiotoxicos da hiperóxia sobre o potencial arritmogénico e o equilíbrio de oxidorredução (42). Utilizando ratinhos saudáveis C57BL/6, os investigadores dividiram os animais em dois grupos: um grupo foi exposto à hiperóxia, com uma FiO_2 de 100%, enquanto o segundo grupo foi mantido em condições normoxicas durante 72 horas, ambos com acesso contínuo a água e comida.

Os resultados, obtidos por meio de eletrocardiograma, revelaram que a hiperóxia induziu bradicardia e um aumento nos intervalos das ondas RR, PR, QRS, QT e JT em comparação com os resultados em normóxia. Além disso, os níveis séricos de troponina-I (TnI), um biomarcador crítico para a avaliação da lesão do miocárdio, e de LDH foram medidos por ensaio ELISA, mostrando-se quatro e 1,4 vezes mais elevados, respetivamente, do que em condições de normóxia, sugerindo lesão do miocárdio nos ratinhos. Os animais foram também pesados antes e após as 72 horas de hiperóxia, observando-se uma diminuição de 11,5% de peso após o tratamento. Adicionalmente, os rácios de nucleótidos de piridina reduzidos (NADH e NADPH) e oxidados (NAD^+ e $NADP^+$) foram medidos, constatando-se um aumento significativo

nos rácios NADH/NAD⁺ e NADPH/NADP⁺ sob condi es de hiperóxia, sugerindo um elevado stress redutor (42).

Com o intuito de dar continuidade a este estudo, Rodgers et al. realizaram, em 2018, uma investiga o sob as mesmas condi es de hiperóxia e normóxia, utilizando ratinhos adultos da mesma linhagem (43). O objetivo deste estudo foi avaliar as diferenças no impacto da hiperóxia em ratinhos machos e fêmeas. Os autores relatam uma diminui o de peso mais acentuada nos machos em compara o com as fêmeas após a exposi o   hiperóxia, justificando essa diferença pelo menor tamanho das fêmeas, independentemente do grupo de exposi o. Além disso, as fêmeas não apresentam hipertrofia card ica após a exposi o a concentra es elevadas de oxig nio, ao contrário dos machos, possivelmente devido aos níveis elevados de estrog nios presentes nas fêmeas (44). A exposi o a hiperóxia resultou num aumento da fra o de eje o superior a 70%, o que os autores atribuíram   redu o da capacidade de volume sanguíneo do ventrículo esquerdo (VE). Esta condi o faz com que o ventrículo aumente o seu trabalho mecânico para ejetar o sangue para a circula o, compensando a diminui o do volume disponível. Contudo, algumas altera es foram mais acentuadas nas fêmeas, incluindo a diminui o do débito card ico e uma taxa de mortalidade de 50%, enquanto não foi observada mortalidade nos ratinhos machos. Os autores concluem que a exposi o de ratinhos machos e fêmeas a hiperóxia por períodos longos, neste caso 72 horas, resulta na indu o de disfun o card ica grave, sendo os efeitos mais pronunciados nas fêmeas.

Em 2013, Demchenko et al. relataram que o sistema cardiovascular responde   OTH com vasoconstri o, hipertensão arterial, bradicardia e redu o do débito card ico (45). No entanto, conduziram um estudo para determinar se estas respostas estavam relacionadas com a ativa o do reflexo barorreceptor. O reflexo foi avaliado em ratinhos anestesiados e em ratinhos conscientes. Os barorreceptores, localizados nas artérias aorta e carótidas comuns, são sensores de pressão que detetam mudanças na pressão arterial e enviam sinais ao sistema nervoso central para a regular.

As respostas cardiovasculares nestes animais foram comparadas com as de animais intactos a 2,5 atm, no caso dos ratinhos conscientes, e 3 atm para os ratinhos anestesiados, ambos expostos a uma FiO₂ de 100% a temperatura e humidade relativa constantes, de 23 ± 0,5  C e 60 ± 2%, respetivamente. Através deste estudo, os autores emitem duas conclusões principais. A primeira   que altera es cardiovasculares nestas

condições podem ser explicadas por um mecanismo comum, o reflexo barorreceptor, desencadeado por um aumento da pressão arterial devido à vasoconstrição hiperóxica. A segunda conclusão é que as descargas aferentes dos barorreceptores induzem respostas que suprimem a atividade simpática eferente e aumentam a atividade parassimpática (45).

7.2.2 Efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia em humanos saudáveis

Depois de uma análise dos efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia normobárica e hiperbárica em animais saudáveis, torna-se fundamental expandir essa investigação para compreender como esses efeitos se manifestam em humanos saudáveis. Esse estudo comparativo é essencial não apenas para validar os modelos animais, mas também para identificar possíveis variações na resposta fisiológica que possam influenciar o desenvolvimento de protocolos terapêuticos.

Num estudo realizado em 2015, Cortés et al. investigaram os possíveis efeitos da hiperóxia normobárica na microcirculação de quarenta indivíduos saudáveis, utilizando uma técnica de videomicroscopia (46). Foram efetuadas três medidas, uma durante a hiperóxia (FiO_2 de 100%) e outras duas em condições de normóxia, 30 min antes e depois da hiperóxia. Os autores observaram um aumento da SpO_2 , uma diminuição do débito cardíaco, dos índices de perfusão capilar e do fluxo sanguíneo microvascular.

Embora os efeitos cardiovasculares induzidos pela hipóxia sejam amplamente investigados, Gole et al. avaliaram, em 2011, a evolução temporal das alterações cardiovasculares e autonômicas durante o regresso à respiração normoxica após um estado de hiperóxia (47). O estudo envolveu dez indivíduos saudáveis, que foram expostos a condições de normóxia e hiperóxia (FiO_2 de 100%) por meio de uma máscara de não reinalação, com fluxo de 10-15 $L \cdot min^{-1}$ durante 45 minutos. As alterações hemodinâmicas foram avaliadas através de ecocardiograma com modo Doppler.

Durante a hiperóxia, foi observada uma diminuição significativa do débito cardíaco (19%) associada à diminuição da frequência cardíaca (FC) (6%) e do volume de ejeção (12%) e a um aumento da resistência vascular sistêmica (25%). No entanto, no tempo de recuperação pós-hiperóxia, a frequência cardíaca retornou aos valores basais em menos de dez minutos enquanto os valores de resistência vascular sistêmica

persistiram nesse período de tempo, indicando que a resposta da frequência cardíaca à hiperóxia e os efeitos cardiovasculares não estão diretamente relacionados. Os autores identificaram dois fenômenos distintos durante a hiperóxia, um central que provoca uma ação cronotrópica negativa e um periférico que interage com o controle vasomotor local. Foi também observado o aumento da libertação de radicais livres de oxigênio, induzindo o comprometimento da função ventricular esquerda. Conclui-se ainda que a vasoconstrição induzida pela hiperóxia aumentou a resistência vascular sistêmica sem ser impulsionada por um aumento do tônus vascular simpático, de acordo com os valores seriados da análise espectral da pressão arterial sistólica e dos níveis plasmáticos de noradrenalina (47).

Estes resultados estão em concordância com os do estudo conduzido por Thomson et al, em 2006, que analisam os efeitos da hiperóxia e hipóxia isocápnicas de curta duração na função cardiovascular (48). O estudo incluiu oito voluntários saudáveis submetidos a três períodos consecutivos de uma hora, em condições de normóxia, hipóxia e hiperóxia (FiO_2 de 85%), a temperatura controlada entre 22-24 °C. Os autores concluem que a hiperóxia isocápnica induz uma diminuição da frequência cardíaca, do débito cardíaco assim como do índice cardíaco (medida que avalia a eficiência do coração em bombear o sangue). À semelhança do estudo anterior, observou-se que os efeitos da hiperóxia no índice cardíaco e na resistência vascular sistêmica persistiram até uma hora após um retorno à normóxia. Estes resultados ressaltam a importância de ajustar a duração e as condições da oxigenoterapia conforme a necessidade clínica.

Em 2015, Silva et al. realizaram um estudo sobre a quantificação da microcirculação periférica do pé submetendo os participantes a uma atmosfera saturada de oxigênio (FiO_2 de 100%) durante 10 minutos (49). O fluxo sanguíneo foi quantificado por fluxometria por laser com modo Doppler (LDF) e a pressão parcial de oxigênio foi quantificada por gasimetria transcutânea.

Os resultados deste estudo mostram que os indivíduos de sexo masculino apresentam níveis de pressão parcial transcutânea de oxigênio ($tcpO_2$) mais baixos em repouso, o que é atribuído à maior atividade metabólica da pele no sexo masculino, que apresenta menor espessura de tecido adiposo que o sexo feminino. Contudo, durante a hiperóxia, os participantes do sexo masculino atingiram valores de $tcpO_2$ mais elevados que os do sexo feminino. Em todos os participantes a hiperóxia induziu uma redução

significativa da perfusão cutânea, aparentemente atribuída à vasoconstrição deste leito vascular (49).

Em 2019, Rodrigues et al. analisaram novamente o fluxo sanguíneo microcirculatório no pé de indivíduos saudáveis, desta vez avaliando a perfusão em ambos os membros em simultâneo e com duas técnicas de medição – LDF e fotopletismografia de reflexão (PPG). Observou-se vasoconstrição bilateral, que foi atribuída à redução da contribuição da componente miogénica dos sinais, apesar de também ter sido notada uma redução da componente simpática(50).

O papel da vitamina C (i.e. ácido ascórbico) na vasoconstrição coronária mediada pela hiperóxia e na deterioração da função cardíaca em indivíduos saudáveis foi estudado por Gao et al. em 2012 (51). Participaram no estudo oito indivíduos normotensivos, submetidos a dois estados de hiperóxia: um com oxigénio e outro com oxigénio associado a uma infusão de 3,0 g de vitamina C, ambos com uma FiO_2 de 100%, por períodos de dez minutos.

Os autores procuraram examinar se os efeitos da hiperóxia no débito cardíaco estavam associados a uma redução da função miocárdica e se as alterações na função do VE, observadas através de eletrocardiograma com modo Doppler, poderiam ser revertidas com vitamina C, um potente antioxidante. O estudo demonstrou uma diminuição da frequência cardíaca, do débito cardíaco em 28% assim como um aumento da resistência vascular sistémica de 34%. Contudo, os efeitos tanto da função sistólica, do débito cardíaco e da resistência vascular sistémica foram eliminados na presença de vitamina C, sugerindo que as alterações induzidas pela hiperóxia são mediadas por substâncias que atuam na microcirculação coronária e que podem ser inibidas pela vitamina C. Esses resultados destacam a importância de considerar o papel dos antioxidantes, como a vitamina C, na mitigação dos efeitos adversos da oxigenoterapia sobre a função cardiovascular (51).

Tendo abordado os efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia em condições de hiperóxia normobárica, é crucial investigar também as implicações em ambientes de hiperóxia hiperbárica em indivíduos saudáveis. Esses estudos são fundamentais para compreender as variações fisiológicas e os potenciais benefícios e riscos associados às diferentes pressões de oxigénio terapêutico.

Em 2022, Schpike et al. conduziram um estudo para determinar se a oxigenoterapia hiperbárica afeta a frequência cardíaca de forma direta ou indireta (52). No âmbito do estudo, 23 indivíduos saudáveis foram submetidos a três sessões consecutivas, com intervalos de dez minutos, a uma FiO_2 de 100% sob uma pressão de 2,4 atm, correspondente a 240 kPa, numa câmara hiperbárica. Utilizando técnicas de oximetria e eletrocardiograma, observou-se um aumento da pressão parcial transcutânea de oxigênio e uma diminuição da frequência cardíaca. No entanto, o aumento da pressão parcial transcutânea ocorreu cerca de 600 vezes mais rápido do que a diminuição da frequência cardíaca, indicando que a hiperóxia hiperbárica não atua diretamente o sistema parassimpático. Os autores concluíram que a oxigenoterapia hiperbárica aumenta o tônus vascular, levando a um aumento da pressão arterial que, por sua vez, estimula o reflexo barorreceptor, resultando na diminuição da frequência cardíaca.

A influência da oxigenoterapia hiperbárica na função diastólica do miocárdio e do endotélio arterial foi investigada por Wunderlich et al. em 2017 (53). O estudo incluiu 51 indivíduos saudáveis, divididos em dois grupos: um grupo de indivíduos adultos jovens, com uma média de idade de 26 anos, e um grupo de indivíduos adultos seniores, com uma idade média de 53 anos. Ambos os grupos foram expostos a hiperóxia hiperbárica sob uma pressão de 2,4 atm por um período de 131 minutos. Imediatamente antes e após a exposição hiperóxica numa câmara hiperbárica, foram recolhidas amostras de sangue para análise de BNP (peptido natriurético cerebral) e troponina-I, e foram avaliados parâmetros ecocardiográficos, com destaque para a função diastólica.

Este estudo induziu diversos efeitos cardiovasculares. Em ambos os grupos, a pressão arterial manteve-se inalterada, enquanto que a frequência cardíaca diminuiu significativamente e os níveis de BNP e de troponina-I não sofreram alterações relevantes. A hiperóxia hiperbárica influenciou a função endotelial em ambos os grupos, mas a dilatação arterial mediada pelo fluxo sofreu uma diminuição mais acentuada no grupo dos adultos seniores, que os autores justificam por uma potencial redução da complacência arterial pré-existente neste grupo de indivíduos. Ainda neste grupo, observou-se uma diminuição da fração de ejeção, que corroboram os dados dos parâmetros diastólicos. Paralelamente, o estudo revelou sinais de melhoria da função diastólica do VE, nomeadamente no grupo de adultos jovens. Os autores concluem que

os efeitos da oxigenoterapia hiperbárica no sistema arterial periférico e no coração são diferentes, bem como a influência da faixa etária (53).

7.3 Efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia em indivíduos doentes

7.3.1 Efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia em animais doentes

Estudar os efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia normobárica e hiperbárica em modelos de animais doentes é de extrema importância para a compreensão abrangente de suas aplicações clínicas. Enquanto os estudos em indivíduos saudáveis fornecem uma base fundamental, é nos organismos doentes que se revelam as nuances mais críticas do tratamento. Modelos de animais com patologias cardiovasculares permitem avaliar a eficácia e segurança da oxigenoterapia em condições que mimetizam as doenças humanas.

Em 2021, Bojkovic et al. investigaram os efeitos da hiperóxia normobárica, da diabetes *mellitus* de tipo 1 e do sexo no sistema cardiovascular em ratinhos (54). O estudo incluiu ratinhos Akita e C57BL (Wild-Type), expostos a condições de normóxia e hiperóxia, com uma FiO_2 superior a 90%, durante 72 horas. Os efeitos foram avaliados através de técnicas como eletrocardiograma e ecocardiograma.

As medições do diâmetro interno do VE no final da sístole e da diástole e, conseqüentemente o volume sistólico e diastólico, diminuíram significativamente em todos os ratinhos em condições de hiperóxia, em comparação com a normóxia. Foi igualmente relatado um aumento da fração de ejeção, da LDH sérica e uma diminuição do débito cardíaco assim como do volume de ejeção. Adicionalmente, a análise de resultados indicou bradicardia, e uma diminuição acentuada dos intervalos das ondas RR, PR e QT. Os autores destacam que a hiperglicemia induzida pela diabetes *mellitus* tipo 1 é um fator de risco significativo para doenças cardiovasculares, podendo exacerbar os efeitos adversos da hiperóxia no sistema cardiovascular (54).

Em 2019, Rodrigues et al. conduziram um estudo com o objetivo de caracterizar a disfunção vascular decorrente de diferentes etiologias (55). O estudo incluiu 41 ratinhos, divididos em cinco grupos: um grupo controle, um grupo transgênico de hipertrofia cardíaca (NHE1-OE), um grupo diabético mutante espontâneo (Db/db) e dois grupos controle, correspondentes às duas patologias (NHE1-WT e Db/+),

respetivamente). Os animais foram expostos a uma FiO_2 de 100% com um débito contínuo de $0,5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, em condições controladas de temperatura ($21 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$) e humidade relativa (40-60%). As medições foram efetuadas em três fases distintas, cada uma com duração de dez minutos. A primeira fase corresponde à estabilização (ar ambiente), a segunda fase de hiperóxia e a terceira a uma fase de recuperação (ar ambiente). Os resultados foram analisados através da técnica de FDL.

Os resultados do estudo indicam que, na primeira fase, o estado de hiperóxia induz uma diminuição da perfusão em todos os grupos. No entanto, no grupo db/db, observa-se uma diminuição da perfusão em 62,5% dos animais e uma resposta de perfusão mista em 37,5 % dos animais, o que sugere que um membro apresenta uma diminuição de perfusão e o membro contralateral apresenta o oposto. As análises demonstraram ainda que a hiperóxia reduz a atividade da componente cardiorrespiratória em todos os grupos, com um retorno aos valores de referência na fase de recuperação, exceto no grupo NHE1-OE. Os autores concluem que quando a perfusão é alterada em um dos membros, a circulação de ambos os membros é ajustada para estabelecer um novo ponto de ajuste homeostático de perfusão (55).

A OTH é uma terapia adjuvante aplicada em situações de redução da oxigenação tecidual. A OTH ligeira, que utiliza pressões inferiores a 1,5 atm, destaca-se por ser uma opção mais fácil de implementar, com um custo mais baixo e resultados igualmente eficazes. Recentemente, Gutierrez et al. conduziram um estudo no qual investigam o impacto deste tratamento no sistema cardiovascular (56). Utilizaram ratos Sprague-Dawley de três meses, expostos a oxigénio puro durante 60 minutos em cinco dias distintos, sob uma pressão de 1,4 atm numa câmara hiperbárica. Foram avaliados parâmetros histológicos e cardiovasculares do coração isolado, submetido a lesão isquémica seguida de reperfusão.

Os resultados indicaram que, durante a isquémia, a pressão diastólica do VE foi mais elevada do que no grupo controlo, sem alterações significativas durante a reperfusão. Além disso, observou-se um aumento da pressão máxima desenvolvida durante a contração isovolumétrica na fase de reperfusão. A área de lesão cardíaca também foi avaliada, revelando uma redução significativa da área enfartada nos ventrículos dos animais submetidos a OTH ligeira. A resposta a doses cumulativas de acetilcolina e noradrenalina mostrou que a OTH induz um aumento da sensibilidade à acetilcolina, promovendo o relaxamento do endotélio e elevando os níveis plasmáticos

de nitrito. Os autores concluíram que a OTH ligeira promove o relaxamento vascular e protege o sistema cardiovascular durante os eventos de isquemia e reperfusão (56).

A diabetes *mellitus* tipo 1 é uma doença metabólica autoimune caracterizada por uma homeostase da glicose alterada, com hiperglicemia à custa da destruição das células beta do pâncreas endócrino, stress oxidativo e um risco acrescido de complicações cardiovasculares. Ristic et al. investigaram, em 2023, os efeitos da OTH no sistema cardiovascular e no stress oxidativo em ratos diabéticos, com e sem tratamento com insulina (57). O estudo incluiu 48 ratos Wistar albinos, divididos em quatro grupos: um grupo de ratos diabéticos sem tratamento com insulina (DM), um grupo de ratos diabéticos sem tratamento com insulina e submetidos a OTH (DM+HBOT), um grupo de ratos diabéticos com tratamento com insulina (DM+INS) e, por último, um grupo de ratos diabéticos com tratamento com insulina e submetidos a OTH (DM+INS+HBOT). Os animais submetidos a OTH foram expostos a uma FiO_2 de 100%, com duração de 60 minutos diariamente, durante 14 dias, sob uma pressão de 2,5 atm e um débito contínuo de $7 L \cdot min^{-1}$, numa câmara hiperbárica com condições de temperatura e humidade relativa controladas.

Os resultados do estudo mostraram que a os valores da taxa máxima de desenvolvimento da pressão do VE (dP/dt_{max}), que é uma medida essencial para avaliar a eficiência da contração ventricular e a função sistólica, foram mais baixos no grupo DM, enquanto que os valores da taxa mínima de desenvolvimento da pressão do VE (dP/dt_{min}), que avalia a eficiência da função diastólica, atingiu valores mais elevados no grupo DM+INS+HBOT, em todos os pontos de medição. Paralelamente, os valores da pressão ventricular sistólica no grupo DM+INS e DM+INS+HBOT foram estatisticamente mais elevados em comparação com os valores do grupo DM, enquanto que os valores da pressão ventricular diastólica sofreram um aumento significativo no grupo DM+INS+HBOT. Observou-se também um aumento da frequência cardíaca nos últimos dez minutos de reperfusão nos grupos tratados com insulina isolada e em combinação com OTH e o grupo DM apresentou o menor débito cardíaco durante os 30 minutos de reperfusão, bem como na estabilização. Os autores concluem que o grupo DM+INS+HBOT apresentou os benefícios antioxidantes mais pronunciados, seguido do grupo HBOT. Além disso, o tratamento com insulina melhorou consideravelmente a função cardíaca, e a combinação da insulina com a OTH demonstrou eficácia na restauração da função cardíaca nos animais diabéticos (57).

7.3.2 Efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia em humanos doentes

Os efeitos hemodinâmicos da oxigenoterapia no sistema cardiovascular têm sido amplamente estudados, nomeadamente desde a década de 1970. Nesta secção serão abordados os efeitos cardiovasculares da oxigenoterapia normobárica e hiperbárica em indivíduos que sofrem de diversas patologias, nomeadamente enfarte agudo do miocárdio, síndrome coronária aguda e insuficiência cardíaca congestiva.

O enfarte agudo do miocárdio ocorre quando ocorre uma redução da perfusão do miocárdio, suficiente para causar necrose celular. Isso é geralmente provocado pela formação de um coágulo sanguíneo numa artéria coronária. O evento desencadeante é a rutura de uma placa aterosclerótica, que expõe o sangue a lípidos trombogénicos e leva à ativação de fatores plaquetários e de coagulação. Outras causas raras de enfarte do miocárdio incluem embolia coronária, trombos intracardíacos, dissecação coronária, hipotensão e anemia (58).

Em 2013, a Sociedade Europeia de Cardiologia documentou os resultados obtidos em diversos estudos, entre os anos de 1969 e 2011 (59). Estes estudos foram realizados em indivíduos saudáveis, com doença arterial coronariana e com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST. Em doentes normoxémicos (SaO_2 superior a 90%) com EAM, observou-se que a oxigenoterapia induziu uma diminuição dos níveis de monóxido de carbono (CO) e do volume de ejeção, assim como um aumento da resistência vascular periférica (RVP). Paralelamente, em doentes com doença arterial coronariana foi notada uma diminuição do fluxo sanguíneo e um aumento da resistência coronária.

Os efeitos da dose e da duração de exposição à oxigenoterapia normobárica em pacientes com enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI) foi investigado por Nehme et al, em 2015 (60). O estudo consiste numa análise descritiva dos dados de um ensaio multicêntrico, prospetivo e aleatório, que inclui 638 pacientes, divididos em dois grupos: um grupo exposto a ar ambiente e outro exposto a oxigénio puro, nas 12 horas após o STEMI, através de uma máscara facial com um fluxo de $8 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$. Os resultados indicam que a exposição a hiperóxia induz um aumento dos níveis de troponina-I e de creatina cinase (CK), o que sugere um aumento do tamanho do enfarte do miocárdio. Os autores concluem que a administração de oxigénio nas

primeiras 12 horas após o STEMI está associada a um aumento significativo da lesão miocárdica.

Em 2001, Mak et al. conduziram um estudo para determinar os efeitos da hiperóxia normobarica na função do VE em indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (61). O estudo incluiu 16 pacientes com ICC estável e 12 pacientes com função ventricular esquerda normal, expostos a uma FiO_2 de 100% durante 20 minutos, entre duas exposições a normóxia (FiO_2 de 21%) com duração de 10 minutos. Foram medidas a frequência cardíaca, a pressão arterial, a pressão auricular direita, a pressão do VE e a pressão da artéria pulmonar.

O grupo de indivíduos com ICC estável apresentou uma frequência cardíaca e pressões de enchimento elevadas, bem como um comprometimento da contratilidade e relaxamento do VE, em comparação com o grupo controlo. A hiperóxia induziu também um aumento da resistência vascular sistémica e uma diminuição do débito cardíaco, do volume de ejeção e do fluxo sanguíneo coronário. O estímulo da hiperóxia induziu também um prolongamento constante do tempo de relaxamento isovolumétrico do VE e um aumento da pressão diastólica do mesmo, o que os autores explicam pela presença de ROS. Os autores confirmam assim que a hiperóxia induz vasoconstrição e está associada a distúrbios da fase inicial e tardia do enchimento do VE (61).

Os efeitos da hiperóxia normobarica na função e oxigenação do miocárdio em pacientes com doença arterial coronária (DAC) estável foram estudados em 2018, por Guensch et al., através de ressonância magnética cardiovascular (62). Os 25 pacientes incluídos no estudo foram expostos a condições de normóxia e, de seguida, a hiperóxia com uma FiO_2 de 100%, com um fluxo de oxigénio de $10 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, durante 5 minutos.

Observou-se que o índice cardíaco diminuiu no grupo de indivíduos com a patologia, não sendo alterada no grupo controlo, assim como uma diminuição dos parâmetros sistólicos em ambos os grupos. No grupo DAC foi notada uma resposta discrepante da oxigenação do miocárdio em resposta à hiperóxia, em 56% dos casos, possivelmente devido à redução da fração de ejeção do VE, que diminuiu de 50% em 25% dos pacientes (62).

Com o intuito de avaliar como o tónus coronário é influenciado por variações nos níveis ambientais de oxidantes e antioxidantes, McNulty et al. investigaram, em 2006, os efeitos da hiperóxia normobarica no diâmetro da artéria coronária e na velocidade

do fluxo sanguíneo através de ultrassonografia com modo Doppler, antes e depois do tratamento com vitamina C, um potente antioxidante (63). O estudo envolveu 22 indivíduos com doença arterial coronária (DAC) que foram inicialmente expostos a ar ambiente, seguido de uma FiO_2 de 100% através de uma máscara facial e posteriormente a um período de recuperação com nova exposição a ar ambiente. Em seguida foi administrada uma dose de 3,0 g de vitamina C e os participantes foram novamente expostos à hiperóxia.

Os resultados indicam que a hiperóxia aumentou substancialmente a pO_2 arterial, sem afetar o pH sanguíneo, a pCO_2 , a FC, e a pressão arterial, sendo que a vitamina C não teve efeito nestes parâmetros. Observou-se igualmente que os pacientes com DAC responderam a hipóxia com uma diminuição de 20% do fluxo sanguíneo coronário, que induziu a um aumento de 23% da resistência coronária. Após a administração da vitamina C, os efeitos da hiperóxia sofreram alterações. De facto, este novo estado de hiperóxia não induziu redução do fluxo sanguíneo coronário nem alterações no diâmetro da artéria coronária. Os autores deduzem que a vasoconstrição induzida pela hiperóxia é simultaneamente revertida e prevenida pela administração da vitamina C, o que sugere que é mediada por substâncias suscetíveis de serem inibidas por um antioxidante. A observação de que nem o oxigénio puro nem a vitamina C afetaram significativamente o diâmetro das artérias coronárias de grande calibre sugere que os seus efeitos foram mediados por mecanismos que operam principalmente ao nível da microcirculação coronária (63).

Em 2010, Park et al. estudaram os potenciais efeitos cardiovasculares potencialmente prejudiciais da oxigenoterapia normobárica em 13 pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica do VE (64). Os participantes foram expostos a ar ambiente, a uma primeira hiperóxia com FiO_2 de 40%, com um fluxo de $10 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ através de uma máscara de Venturi e, posteriormente, a uma FiO_2 de 80-58% com um fluxo de $15 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ através de uma máscara de não reinalação, ambas por períodos de 10 minutos, em condições de temperatura e humidade relativa estáveis.

Os resultados mostram uma diminuição do débito e índice cardíaco assim como da FC com a administração de altas concentrações de oxigénio. Em comparação com a exposição a normóxia, a hiperóxia induziu um aumento significativo da resistência vascular sistémica e do fluxo sanguíneo no antebraço dos indivíduos. A complacência das artérias de grande calibre não foi alterada com a administração de oxigénio,

enquanto a complacência das artérias de pequeno calibre diminuiu. Os autores concluem que a oxigenoterapia normobárica provoca diversas alterações hemodinâmicas em pacientes com disfunção sistólica do VE, algumas das quais são desfavoráveis. Eles sugerem que, na ausência de hipoxemia, o tratamento com oxigênio pode ser prejudicial para indivíduos com essa patologia (64).

Os efeitos cardiovasculares da OTH em indivíduos doentes foram também estudados ao longo dos últimos anos. Em 2006, Al-Waili et al. investigaram a influência do oxigênio hiperbárico na pressão arterial, FC e níveis de glicose no sangue em pacientes com diabetes *mellitus* (DM) e hipertensão arterial (HTA) (65). Os 41 participantes foram divididos em quatro grupos: um grupo de pacientes com HTA, um de pacientes DM, um de pacientes DM e HTA e um controle, sem patologias. Todos foram expostos a uma FiO_2 de 100%, sob pressões de 2,0-2,5 ATM, por períodos de 60-90 minutos, numa câmara hiperbárica monolugar.

Os resultados obtidos indicam que a OTH induz um aumento da pressão arterial e uma diminuição do débito cardíaco, especialmente nos pacientes com DM e HTA. Em pacientes com HTA, ocorreu uma diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica de 6-13% e 8-20%, respectivamente. Assim, este estudo permite concluir que a OTH induz um aumento da pressão arterial e uma diminuição da FC mais acentuados no grupo de pacientes com DM e HTA. No entanto, observou-se que a DM provocou um aumento mais acentuado da pressão arterial, em comparação com os restantes grupos, após a exposição a OTH. Estas observações sugerem que a DM afeta o controle da HTA e aumenta o efeito da OTH na pressão arterial e na FC e que a coexistência das duas patologias salienta ainda mais estes efeitos (65).

Em 2009, Yogaratnam et al. investigaram se a administração de OTH melhora a função cardíaca, reduz o tempo de permanência nos cuidados intensivos e limita as complicações pós-cirúrgicas de bypass da artéria coronária. O estudo incluiu 81 indivíduos, dos quais 40 pertencem ao grupo controle e 41 foram expostos a uma FiO_2 de 100%, sob uma pressão de 2,4 atm, durante 30 minutos (66).

As análises revelaram que após a cirurgia de bypass cardiopulmonar, a OTH induziu um aumento do volume de ejeção em 13% assim como uma diminuição do débito cardíaco em 10,4%, da fibrilação auricular em 12,7% e de infecções em 7,6%. Apesar dos pacientes expostos a OTH inicialmente necessitarem de mais 24 minutos

em ventilação mecânica e 36 minutos de intubação endotraqueal do que o grupo controle, o grupo exposto a hiperóxia hiperbárica teve uma redução em 18% do tempo de permanência nos cuidados intensivos após a cirurgia. Foi ainda notado uma diminuição da perda de sangue intra e pós-cirúrgica, e conseqüentemente da necessidade de transfusão sanguínea, nos pacientes tratados com OTH, em comparação como grupo controle. Os autores concluem que, nestas condições, a OTH diminuiu a lesão cardíaca, o tempo de internamento nos cuidados intensivos e as complicações pós-operatórias (66).

8 Conclusão

A oxigenoterapia, tanto normobárica como hiperbárica, tem impactos significativos no sistema cardiovascular, com implicações clínicas importantes.

A administração de oxigénio em condições normobáricas permite melhorar a oxigenação dos tecidos e, conseqüentemente, uma redução da hipóxia miocárdica, desempenhando ainda um papel importante na recuperação após um enfarte do miocárdio. Paralelamente, demonstrou diversos efeitos hemodinâmicos, nomeadamente vasoconstrição, bradicardia, estimulação do reflexo barorreceptor e aumento da resistência vascular sistémica. As variações nos intervalos de ondas observadas por ecocardiograma indicam ainda possíveis alterações na condução elétrica do coração.

A oxigenoterapia hiperbárica é também um método eficaz para aumentar os níveis de oxigénio no sangue e nos tecidos, baseando-se em princípios físicos, fisiológicos e celulares que lhe conferem eficácia no tratamento de condições derivadas de hipóxia e hipoxemia, exercendo também efeitos diretos em agentes infecciosos e células imunitárias, modulando uma grande variedade de vias de sinalização celular, produção de citocinas e processos tecidulares como a angiogénese e a neovascularização. Após a cirurgia de bypass cardiopulmonar, a OTH permitiu diminuir a lesão cardíaca, o tempo de internamento nos cuidados intensivos e as complicações pós-operatórias. No entanto, é importante reconhecer que concentrações elevadas de oxigénio podem prejudicar a função cardíaca tanto em pacientes saudáveis quanto naqueles com comprometimento funcional, resultando numa redução da frequência cardíaca, do débito cardíaco e do volume de ejeção. Esses efeitos adversos da hiperóxia na hemodinâmica e na função cardíaca indicam que a administração de frações inspiradas de oxigénio elevadas a doentes normóxicos tem de ser feita com precaução.

A investigação futura deve focar-se em estratégias para otimizar a administração de oxigenoterapia, minimizando os riscos e maximizando os benefícios. Estudos adicionais são necessários para ajustar protocolos que determinem a duração e as condições ideais para a oxigenoterapia, tanto normobárica quanto hiperbárica, em diferentes populações de pacientes. O estudo aprofundado do uso de antioxidantes como a vitamina C, para mitigar os efeitos adversos da oxigenoterapia na função cardiovascular é outra área importante. A personalização da administração de oxigénio

com base na condição específica do paciente, levando em consideração a presença de hipoxemia, a função cardíaca pré-existente e outras comorbidades, é ainda essencial.

Assim, conclui-se que a oxigenoterapia, apesar de ser uma ferramenta terapêutica poderosa, deve ser administrada com cautela e precisão para evitar complicações e otimizar os resultados clínicos, sendo que a investigação contínua e a inovação são essenciais para aprimorar a segurança e a eficácia deste tratamento vital.

Referências Bibliográficas

1. Rogers K. The Respiratory System. Britannica Educational Publishing; 2010. 214–218 p.
2. Cervaens M, Sepodes B, Camacho O, Marques F, Barata P. Farmacoterapia do Oxigénio normobárico e hiperbárico. *Acta Farmacêutica Portuguesa*. 2014;3(2):131–42.
3. Grainge C. Breath of life: the evolution of oxygen therapy. Em: *JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE*. 2004. p. 489–93.
4. Heffner JE. The story of oxygen. Em: *Respiratory Care*. 2013. p. 18–30.
5. Ding J, Zhou D, Liu C, Pan L, Ya J, Ding Y, et al. Normobaric oxygen: A novel approach for treating chronic cerebral circulation insufficiency. *Clin Interv Aging*. 2019;14:565–70.
6. Collee des enseignants de medecine intensive. PaO₂ et PaCO₂.
7. Sjöberg F, Singer M. The medical use of oxygen: A time for critical reappraisal. Vol. 274, *Journal of Internal Medicine*. 2013. p. 505–28.
8. Michiels C. Review Physiological and Pathological Responses to Hypoxia. Vol. 164, *Am J Pathol*. 2004.
9. Salvagno M, Coppalini G, Taccone FS, Strapazon G, Mrakic-Sposta S, Rocco M, et al. The Normobaric Oxygen Paradox—Hyperoxic Hypoxic Paradox: A Novel Expedient Strategy in Hematopoiesis Clinical Issues. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2023.
10. Cerqueira P. UNRAVELING THE LINK BETWEEN CAROTID BODY, INSULIN AND DOPAMINE. [Coimbra]: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2017.
11. Dubois-deruy E, Peugnet V, Turkieh A, Pinet F. Oxidative stress in cardiovascular diseases. *Antioxidants*. 1 de Setembro de 2020;9(9):1–15.
12. Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) and ROS-Induced ROS Release. *Physiol Rev*. 2014;94:909–50.

13. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodelling. Vol. 81, Cardiovascular Research. 2009. p. 449–56.
14. Loyer X, Heymes C, Samuel JL. Constitutive nitric oxide synthases in the heart from hypertrophy to failure. Em: Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2008. p. 483–8.
15. Allibone E, Soares T, Wilson A. Safe and effective use of supplemental oxygen therapy. Nursing Standard. 30 de Julho de 2018;33(5):43–50.
16. Beasley R, Chien J, Douglas J, Eastlake L, Farah C, King G, et al. Thoracic Society of Australia and New Zealand oxygen guidelines for acute oxygen use in adults: Swimming between the flags. Respirology. 1 de Novembro de 2015;20(8):1182–91.
17. Ecollan P. Oxygen: Friend or ennemy? Vol. 24, Journal Europeen des Urgences et de Reanimation. Elsevier Masson s.r.l.; 2012. p. 15–22.
18. Cervaens M, Sepodes B, Camacho O, Marques F, Barata P. Farmacoterapia do Oxigénio normobárico e hiperbárico Pharmacotherapy of normobaric and hyperbaric oxygen. Acta Farmacêutica Portuguesa. 2014;3(2):131–42.
19. Nowell M. Fine. Cor pulmonale. 2022.
20. O’Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V. British Thoracic Society Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. BMJ Open Respir Res. 2017;4(1).
21. World Health Organization. Oxygen sources and distribution for COVID-19 treatment centres: interim guidance. 2020.
22. Hardavella G, Karampinis I, Frille A, Sreter K, Rousalova I. Oxygen devices and delivery systems. Vol. 15, Breathe. European Respiratory Society; 2019. p. e108–16.
23. Cervaens M, Sepodes B, Camacho O, Marques F, Barata P. Farmacoterapia do Oxigénio normobárico e hiperbárico Pharmacotherapy of normobaric and hyperbaric oxygen. Acta Farmacêutica Portuguesa. 2014;3(2):131–42.

24. Hardavella G, Karampinis I, Frille A, Sreter K, Rousalova I. Oxygen devices and delivery systems. Vol. 15, *Breathe*. European Respiratory Society; 2019. p. e108–16.
25. Cervaens M, Sepodes B, Camacho O, Marques F, Barata P. Farmacoterapia do Oxigênio normobárico e hiperbárico Pharmacotherapy of normobaric and hyperbaric oxygen. *Acta Farmacêutica Portuguesa*. 2014;3(2):131–42.
26. Nelly D, Sancho K. OXIGENOTERAPIA E VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA [Internet]. Rio de Janeiro; Disponível em: www.santacatarinaoxigenio.com.br
27. Bhalla AK, Newth CJL, Khemani RG. Respiratory support in children. Vol. 29, *Paediatrics and Child Health (United Kingdom)*. Churchill Livingstone; 2019. p. 210–7.
28. Bateman NT, Leach RM. ABC of Oxygen Acute oxygen therapy [Internet]. 1998. Disponível em: www.bmj.com
29. Mathieu D, Favory R, Collet F, Linke JC, Wattel F. PHYSIOLOGIC EFFECTS OF HYPERBARIC OXYGEN ON HEMODYNAMICS AND MICROCIRCULATION. 2006.
30. Ortega MA, Fraile-Martinez O, García-Montero C, Callejón-Peláez E, Sáez MA, Álvarez-Mon MA, et al. A general overview on the hyperbaric oxygen therapy: Applications, mechanisms and translational opportunities. Vol. 57, *Medicina (Lithuania)*. MDPI; 2021.
31. Lindenmann J, Kamolz L, Graier W, Smolle J, Smolle-Juettner FM. Hyperbaric Oxygen Therapy and Tissue Regeneration: A Literature Survey. Vol. 10, *Biomedicines*. MDPI; 2022.
32. Gill AL, Bell CNA. Hyperbaric oxygen: Its uses, mechanisms of action and outcomes. Vol. 97, *QJM: An International Journal of Medicine*. Oxford University Press; 2004. p. 385–95.
33. Benson RM, Minter LM, Osborne BA, Granowitz E V. Hyperbaric oxygen inhibits stimulus-induced proinflammatory cytokine synthesis by human blood-derived monocyte-macrophages. *Clin Exp Immunol*. 1 de Outubro de 2003;134(1):57–62.

34. Sjöberg F, Singer M. The medical use of oxygen: A time for critical reappraisal. Vol. 274, *Journal of Internal Medicine*. 2013. p. 505–28.
35. Germonpre P, Levie P, Dehalleux C, Caers D. ENT indications for Hyperbaric Oxygen Therapy. 2016;1–21.
36. Lam G, Fontaine R, Ross F, Chiu E. Hyperbaric Oxygen Therapy: Exploring the Clinical Evidence. 2017.
37. Wu J, Hafner C, Schramel JP, Kaun C, Krychtiuk KA, Wojta J, et al. Cyclic and constant hyperoxia cause inflammation, apoptosis and cell death in human umbilical vein endothelial cells. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1 de Abril de 2016;60(4):492–501.
38. Attaye I, Smulders YM, de Waard MC, Oudemans-van Straaten HM, Smit B, Van Wijhe MH, et al. The effects of hyperoxia on microvascular endothelial cell proliferation and production of vaso-active substances. *Intensive Care Medicine Experimental*. 1 de Dezembro de 2017;5(1).
39. Hafner C, Wu J, Soto-Gonzalez L, Kaun C, Stojkovic S, Wojta J, et al. Moderate hyperoxia induces inflammation, apoptosis and necrosis in human umbilical vein endothelial cells. *Eur J Anaesthesiol*. 1 de Março de 2017;34(3):141–9.
40. Hafner C, Wu J, Tiboldi A, Hess M, Mitulovic G, Kaun C, et al. HYPEROXIA INDUCES INFLAMMATION and CYTOTOXICITY in HUMAN ADULT CARDIAC MYOCYTES. Em: *Shock*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 436–44.
41. Peng YW, Mohammed A, Deatrck KB, Major T, Cheng D, Charpie I, et al. Differential Effects of Normoxic and Hyperoxic Reperfusion on Global Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1 de Junho de 2019;31(2):188–98.
42. Chapalamadugu KC, Panguluri SK, Bennett ES, Kolliputi N, Tipparaju SM. High level of oxygen treatment causes cardiotoxicity with arrhythmias and redox modulation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1 de Janeiro de 2015;282(1):100–7.
43. Rodgers JL, Rodgers LE, Tian Z, Allen-Gipson D, Panguluri SK. Sex differences in murine cardiac pathophysiology with hyperoxia exposure. *J Cell Physiol*. 1 de Fevereiro de 2019;234(2):1491–501.

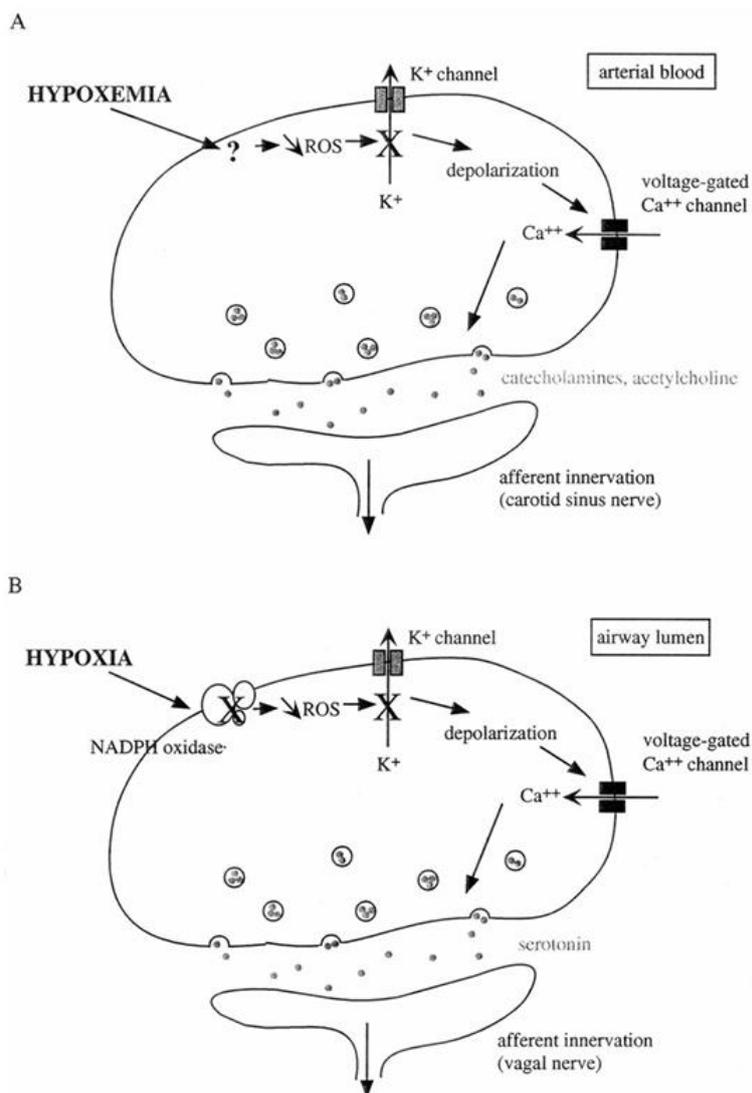
44. Luo T, Kim JK. The Role of Estrogen and Estrogen Receptors on Cardiomyocytes: An Overview. Vol. 32, Canadian Journal of Cardiology. Pulsus Group Inc.; 2016. p. 1017–25.
45. Demchenko IT, Zhilyaev SY, Moskvina AN, Krivchenko AI, Piantadosi CA, Allen BW. Baroreflex-mediated cardiovascular responses to hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol*. 15 de Setembro de 2013;115(6):819–28.
46. Orbeago Cortés D, Puflea F, Donadello K, Taccone FS, Gottin L, Creteur J, et al. Normobaric hyperoxia alters the microcirculation in healthy volunteers. *Microvasc Res*. 1 de Março de 2015;98:23–8.
47. Gole Y, Gargne O, Coulangue M, Steinberg JG, Bouhaddi M, Jammes Y, et al. Hyperoxia-induced alterations in cardiovascular function and autonomic control during return to normoxic breathing. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(6):937–46.
48. Thomson AJ, Drummond GB, Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Effects of short-term isocapnic hyperoxia and hypoxia on cardiovascular function. *J Appl Physiol*. 2006;101(3):809–16.
49. Silva H, Ferreira H, Bujan MJ, Rodrigues LM. Regarding the quantification of peripheral microcirculation - Comparing responses evoked in the in vivo human lower limb by postural changes, suprasystolic occlusion and oxygen breathing. *Microvasc Res*. 1 de Maio de 2015;99:110–7.
50. Rodrigues LM, Rocha C, Ferreira H, Silva H. Different lasers reveal different skin microcirculatory flowmotion - data from the wavelet transform analysis of human hindlimb perfusion. *Sci Rep*. 1 de Dezembro de 2019;9(1).
51. Gao Z, Spilk S, Momen A, Muller MD, Leuenberger UA, Sinoway LI. Vitamin C prevents hyperoxia-mediated coronary vasoconstriction and impairment of myocardial function in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol*. Fevereiro de 2012;112(2):483–92.
52. Schipke JD, Muth T, Pepper C, Schneppendahl J, Hoffmanns M, Dreyer S. Hyperoxia and the cardiovascular system: experiences with hyperbaric oxygen therapy. *Med Gas Res*. 1 de Outubro de 2022;12(4):153–7.

53. Wunderlich T, Frey N, Kahler W, Lutz M, Radermacher P, Klapa S, et al. Influence of hyperoxia on diastolic myocardial and arterial endothelial function. *Undersea and Hyperbaric Medicine*. 1 de Novembro de 2017;44(6):521–33.
54. Bojkovic K, Rodgers JL, Vichare R, Nandi A, Mansour H, Saleem F, et al. The implications of hyperoxia, type 1 diabetes and sex on cardiovascular physiology in mice. *Sci Rep*. 1 de Dezembro de 2021;11(1).
55. Rodrigues LM, Silva HN, Ferreira H, Gadeau AP. Characterizing vascular dysfunction in genetically modified mice through the hyperoxia model. *Int J Mol Sci*. 1 de Maio de 2019;20(9).
56. Gutierrez C, Peirone M, Di Girolamo G, Bonazzola P, Castilla R. Effects of mild hyperbaric oxygen therapy on the cardiovascular system [Internet]. 2023. Disponível em: <https://ssrn.com/abstract=4363154>
57. Ristic P, Savic M, Bolevich S, Bolevich S, Orlova A, Mikhaleva A, et al. Examining the Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on the Cardiovascular System and Oxidative Stress in Insulin-Treated and Non-Treated Diabetic Rats. *Animals*. 1 de Setembro de 2023;13(18).
58. Boateng S, Sanborn T. Acute myocardial infarction. Vol. 59, *Disease-a-Month*. 2013. p. 83–96.
59. Shuvy M, Atar D, Gabriel Steg P, Halvorsen S, Jolly S, Yusuf S, et al. Oxygen therapy in acute coronary syndrome: Are the benefits worth the risk? Vol. 34, *European Heart Journal*. 2013. p. 1630–5.
60. Nehme Z, Stub D, Bernard S, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, et al. Effect of supplemental oxygen exposure on myocardial injury in ST-elevation myocardial infarction. *Heart*. 1 de Março de 2016;102(6):444–51.
61. Mak S, Azevedo ER, Liu PP, Newton GE. Effect of hyperoxia on left ventricular function and filling pressures in patients with and without congestive heart failure. *Chest*. 2001;120(2):467–73.
62. Guensch DP, Fischer K, Yamaji K, Luescher S, Ueki Y, Jung B, et al. Effect of hyperoxia on myocardial oxygenation and function in patients with stable multivessel coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(5).

63. McNulty PH, Robertson BJ, Tulli MA, Hess J, Harach LA, Scott S, et al. Effect of hyperoxia and vitamin C on coronary blood flow in patients with ischemic heart disease. *J Appl Physiol* [Internet]. 2007;102:2040–5. Disponível em: <http://www.jap.org>2040
64. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJV. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart*. Abril de 2010;96(7):533–8.
65. Al-Waili NS, Butler GJ, Beale J, Abdullah MS, Finkelstein M, Merrow M, et al. Influences of Hyperbaric Oxygen on Blood Pressure, Heart Rate and Blood Glucose Levels in Patients with Diabetes Mellitus and Hypertension. *Arch Med Res*. Novembro de 2006;37(8):991–7.
66. Yogaratnam JZ, Laden G, Guvendik L, Cowen M, Cale A, Griffin S. Hyperbaric oxygen preconditioning improves myocardial function, reduces length of intensive care stay, and limits complications post coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. Janeiro de 2010;11(1):8–19.

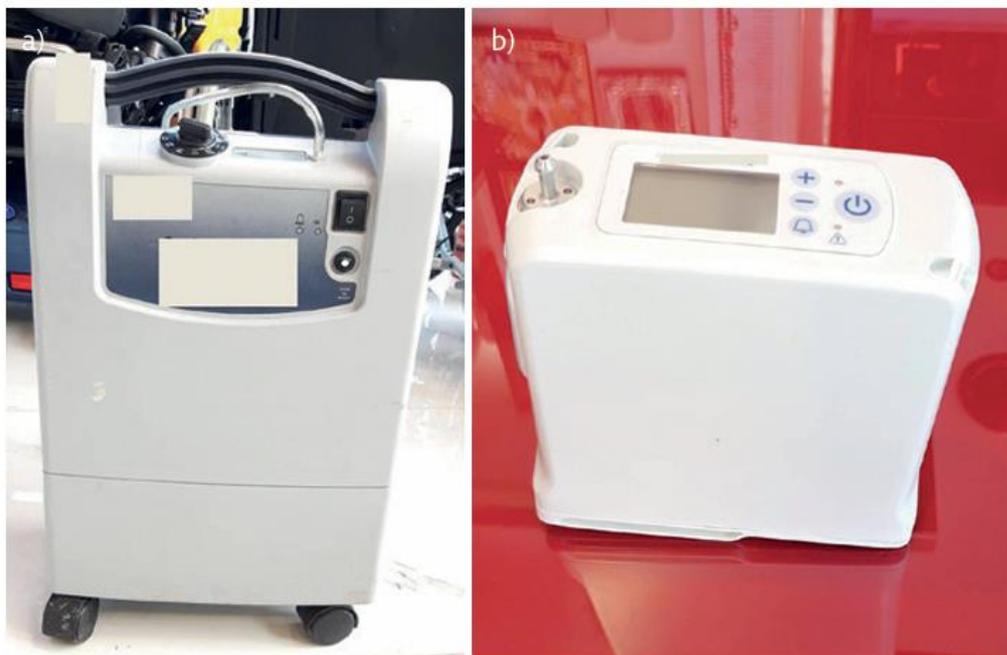
Anexos

A1. Representação esquemática da resposta dos corpos carotídeos e neuroepiteliais à hipóxia



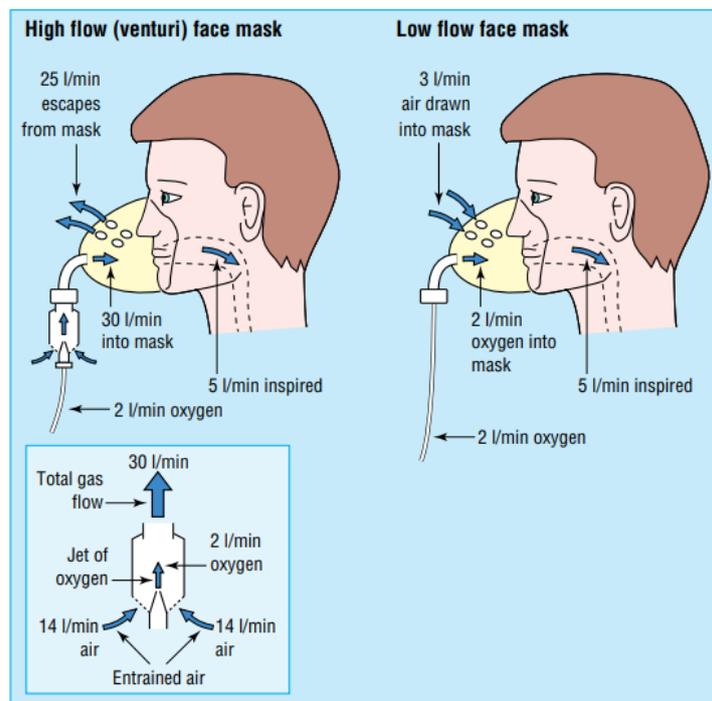
A excitação das células quimiorrecetoras por hipóxia e hipoxemia depende da presença de canais K⁺ membranares, cuja atividade é inibida por uma baixa pO₂. A diminuição dos níveis de O₂ leva ao bloqueio destes canais e, conseqüentemente, à despolarização da membrana e influxo de Ca²⁺ (adaptado de (8)).

A2. Representação dos dois tipos de concentradores de oxigénio



A imagem à esquerda representa um concentrador de oxigénio estacionário enquanto que a imagem à direita, um concentrador de oxigénio portátil (adaptado de (22)).

A3. Representação esquemática de uma máscara de Venturi e uma máscara facial simples



Esquema representativo do funcionamento de uma máscara de Venturi e uma máscara simples de baixo fluxo de oxigênio. A máscara de Venturi permite um fluxo de oxigênio até $25 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ enquanto que a máscara simples permite um fluxo até $3 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ (adaptado de (22)).

A4. Imagem representativa de uma câmara hiperbárica monolugar



Imagem representativa de uma câmara hiperbárica monolugar (adaptado de (36)).

A5. Imagem representativa de uma câmara hiperbárica multilugares

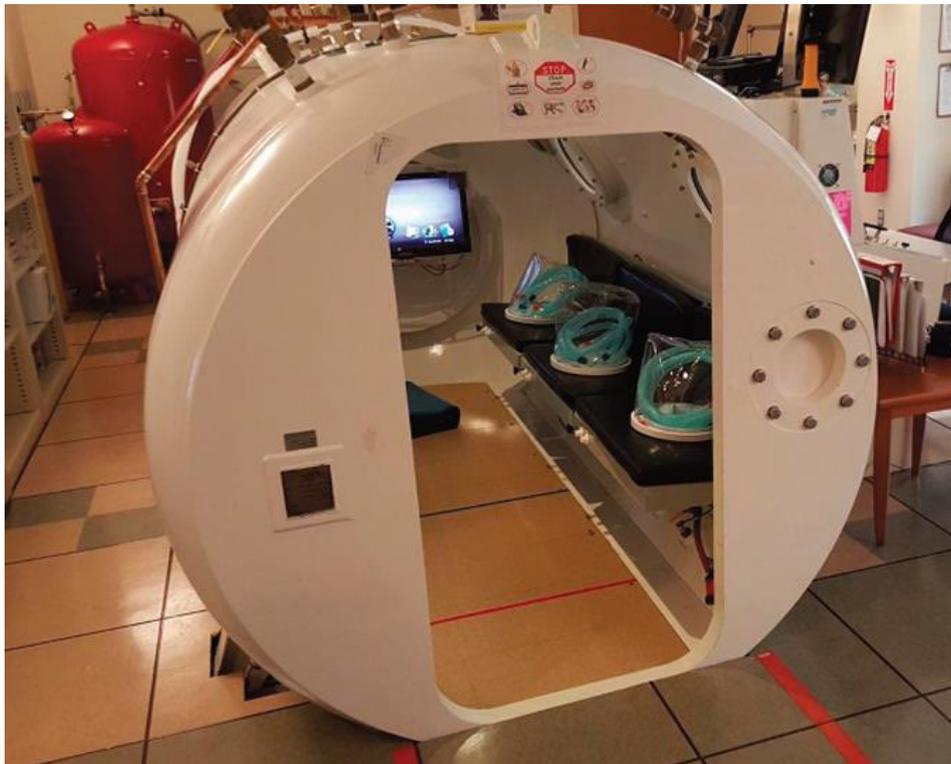


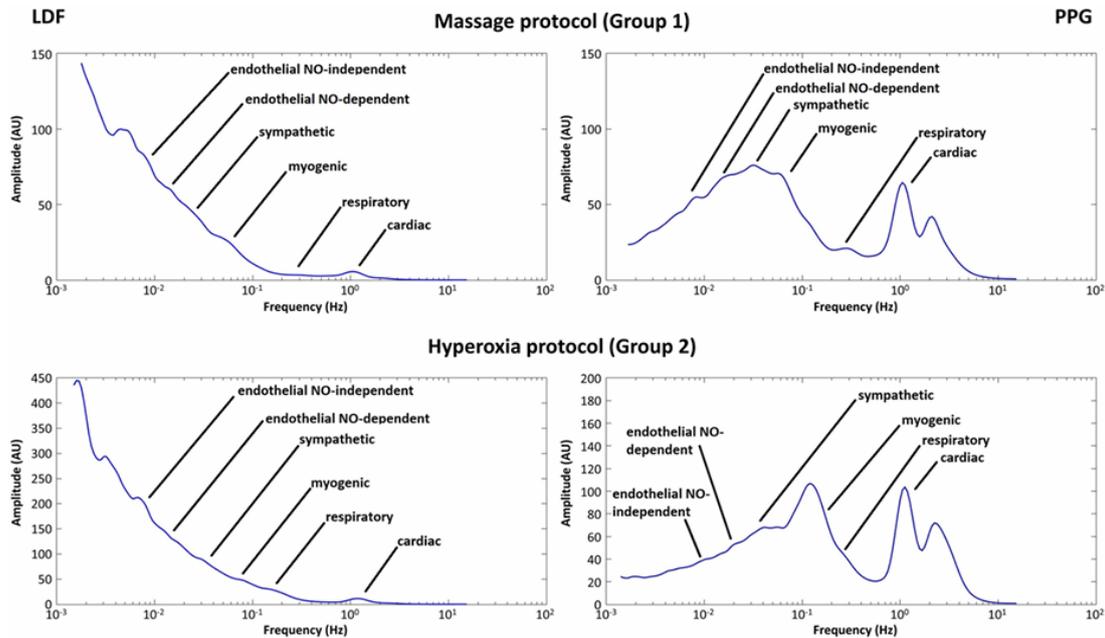
Imagem representativa de uma câmara hiperbárica multilugar (Adaptado de (36)).

A6. Indicações terapêuticas aceites para a administração de OTH, com base nas recomendações da ECHM

CONDIÇÃO	Aceites		
	Nível de evidência		
	A	B	C
RECOMENDAÇÃO TIPO 1 - Fortemente recomendado			
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
RECOMENDAÇÃO TIPO 2 – Recomendado			
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
RECOMENDAÇÃO TIPO 3 – Opcional			
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

Indicações terapêuticas aceites para a administração de OTH, com base nas recomendações da ECHM (adaptado de (2)).

A7. Espectros de frequência mostrando os perfis de amplitude média das alterações provocadas por massagem e hiperóxia em LDF e PPG



Os componentes da faixa de frequências mais baixas exibem amplitudes maiores na LDF (coluna da esquerda), podendo indicar uma maior sensibilidade e especificidade desta tecnologia. Em relação a PPG (coluna da direita), observam-se variações mais amplas com componentes de frequências mais elevadas, predominantemente cardíacos e miogénicos (adaptado de (50)).