



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

Case report

**Aplicação de Oxigenoterapia Hiperbárica num caso de
gastrite rádica**

Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina

Autor: Miguel Nascimento de Moura

Orientadora: Mestre Dra. Helena Lopes da Silva

Clínica Universitária de Cirurgia I

Director: Professor Doutor Paulo Costa

2015/2016

Índice

<i>Resumo</i>	3
<i>Introdução</i>	4
<i>Case-Report</i>	6
<i>Discussão</i>	14
<i>Bibliografia</i>	31

Resumo

A radioterapia, um método em que é usada radiação de alta energia para impedir células tumorais de crescer e se dividir, é das mais utilizadas terapêuticas na área oncológica. A sua citotoxicidade, em conjugação com a difícil aplicação da radioterapia totalmente localizada no tumor, origina lesões pela inevitável exposição de tecido saudável. A gastrite rídica, processo atrófico e causador de isquémia na mucosa do estômago, é exemplo disso. As habituais terapêuticas médicas (eg corticoides), endoscópicas (eg árgon plasma, adrenalina) e/ou cirúrgicas aplicadas não têm eficácia a longo-prazo, o que exige o estudo de novos métodos como a Oxigenoterapia Hiperbárica (OTH). Esta é uma modalidade terapêutica que tem vindo a ser aplicada em lesões radio-induzidas desde os anos 70 com *outcomes* positivos a longo-prazo. A exemplo disso é exposto o caso de uma doente internada por quadro de hematemeses no serviço de Gastroenterologia do HSM, 5 meses após ter realizado radioterapia por plasmacitoma adjacente à glândula supra-renal esquerda. Uma vez que não respondeu nem a sucessivas tentativas de hemostase endoscópica com árgon plasma e adrenalina, nem a hemostase cirúrgica, foi usado Oxigénio Hiperbárico. A aplicação de OTH numa doente com hemorragia digestiva tratou-se de um caso inédito neste Hospital.

Radiotherapy, a method that uses high-energy radiation to prevent tumor cells from growing and dividing, is one of the most used treatments in the oncology area. The radiation's tumoral toxicity, combined with the impossibility of restricting the radiation solely to the tumor site, results in injuries due to the inevitable exposure of healthy tissue to radiation. The radiation gastritis, a process that causes atrophy and ischemia of the gastric mucosa, is an example of that. The lack of long term efficacy of standard medical (eg corticosteroids), endoscopic (eg argon plasma, adrenaline) and surgical treatments highlights the necessity for searching new techniques, like hyperbaric oxygen therapy (HOT). This method has been used in radio-induced lesions since the mid-70s with positive long term outcomes. As an example, this thesis reports a case of a 77 year old woman admitted to the Gastroenterology department of the HSM because of hematemesis, 5 months after being submitted to external beam radiotherapy due to a plasmacytoma localized adjacent to the left adrenal gland. As the patient didn't respond properly to several attempts of endoscopic and surgical hemostasis, hyperbaric oxygen was used. The use of HOT on a digestive bleeding was an unprecedented case in this hospital.

Introdução

Atualmente, 70% dos doentes oncológicos recebem radioterapia ao longo do seu tratamento, sendo que o uso crescente da radioterapia em variadas doenças oncológicas em conjunto com o facto de essa mesma radioterapia levar a uma incidência de cerca de 75% de efeitos adversos nos doentes que a recebem, resulta num incremento da incidência de complicações [1, 3]. Uma dessas complicações é a enterite rádica que consiste num processo inflamatório que ocorre a nível intestinal como resposta a exposição a radiação e que pode manifestar-se de forma aguda ou crónica (pode surgir tão cedo como em 2 meses ou tão tarde como passados 30 anos) [3]. Esta forma crónica surge em 5-20% dos doentes que recebem radioterapia abdominal e pélvica e apesar do mecanismo subjacente não estar ainda plenamente compreendido, sabe-se hoje que alterações radio-induzidas da função celular, bem como alterações secundárias, como uma resposta inflamatória, contribuem substancialmente para a fisiopatologia do processo [3, 4]. No caso particular do estômago, a incidência das lesões radio-induzidas não se encontra quantificada na literatura, podendo apenas presumir-se que dadas as diferenças anatómicas entre este órgão e os intestinos, esta será inferior aos valores referidos para a enterite rádica. A nível gástrico, este processo origina lesão das células epiteliais colunares secretoras de muco, resultando em alterações no padrão de secreção gástrica, edema da mucosa, seguido de hemorragia e exsudação microscópicas juntamente com o desaparecimento do citoplasma e grânulos das células principais e parietais. A gastrite rádica surge à medida que a mucosa atrofia, geralmente 1 a 12 meses após o final da radioterapia [6]. O tratamento das lesões radio-induzidas a nível gastrointestinal é geralmente paliativo/sintomático podendo ser médico (eg esteroides, antibióticos, ácidos gordos de cadeia curta, salicilatos e agentes de barreira como o sucralfato), baseado na gastroenterologia de intervenção (utilização da via endoscópica) ou cirúrgico (de recurso, após falência de outros métodos menos agressivos), falhando frequentemente na missão de aliviar os sintomas ou em fazê-lo de forma sustentada [3, 13]. Assim sendo, outras modalidades terapêuticas poderão vir a revelar-se relevantes, já que o tratamento eficaz e a prevenção das complicações se revestem de particular importância na minimização do fardo desta patologia e na preservação da radioterapia como terapêutica viável dos cancros abdominais [3]. É exemplo disso a Terapêutica com Oxigénio Hiperbárico (OTH), tratamento que tem vindo a ser aplicado em doentes

com lesão radio-induzida desde a década de 70 [40] com vários artigos publicados. Esses relatos revelam grande evidência científica em situações de osteoradionecrose mandibular em conjugação com cirurgia, na cistite hemorrágica refratária a outras terapêuticas e prevenção da osteoradionecrose após extração dentária (em que a OTH pode já ser a terapêutica indicada). A literatura publicada tem também vindo a revelar bons resultados para outras localizações, pese embora o seu fraco poder estatístico [50].

Com o objetivo de explorar a temática da aplicação da OTH na gastrite rádica, apresenta-se o caso clínico de uma doente com gastrite rádica pós-radioterapia por plasmacitoma localizado junto à cauda do pâncreas e hilo esplénico, em relação com a glândula supra-renal esquerda, submetida a radioterapia em Julho de 2012. A doente foi internada em Novembro de 2012 no serviço de Gastroenterologia do HSM por hematemeses e lipotímia desde a noite anterior. A refratariedade a sucessivas tentativas de coagulação com árgon plasma + adrenalina e por via cirúrgica, motivaram o recurso a três ciclos de OTH no Centro de Medicina Subaquática e Hiperbárica (CMSH) da Marinha. O terceiro ciclo de OTH foi concluído em Outubro de 2013, tendo a doente permanecido assintomática no período subsequente. Veio a falecer em Outubro de 2015 por motivos de metastização do plasmacitoma.

Para realização desta tese, foram utilizadas as plataformas b-on, pubmed e Google Académico para pesquisa de literatura relacionada com o tema utilizando como palavras-chave *radiation gastritis, radiation enteritis, hyperbaric oxygen therapy, hyperbaric medicine, digestive bleeding e plasmacytoma*. A bibliografia considerada interessante dos artigos encontrados na pesquisa foi também consultada para solidificação da tese apresentada.

Case-Report

Doente do sexo feminino, 77 anos de idade, autónoma e independente nas atividades de vida diárias. Tem, como antecedentes pessoais, anemia perniciosa por gastrite atrófica com *Helicobacter pylori* positivo e hérnia do hiato, seguidas em consulta de Gastroenterologia no HSM desde 2009, bem como Síndrome de Sobreposição Asma-DPOC (ACOS) e pancitopenia que motivou seguimento em consulta de Hematologia no HSM desde 2009.

A história teve início em Fevereiro de 2012. A doente apresentou-se na consulta de Gastroenterologia com queixas de dor abdominal intensa e realizou uma ecografia abdominal que revelou a existência de uma “imagem quística não-pura entre o baço e o polo superior do rim esquerdo”. Para esclarecimento do achado ecográfico, a doente realizou posteriormente uma TAC abdominal que revelou “massa com localização junto à cauda do pâncreas, em relação com a glândula supra-renal esquerda e envolvendo a aorta, vasos renais esquerdos, emergência do tronco celíaco e artéria mesentérica inferior, com 10,5x9,5x8 cm”. A massa foi posteriormente biopsada, o que permitiu realizar o diagnóstico de plasmacitoma de cadeias leves. Tratando de uma neoplasia de células plasmocitárias altamente responsivo a irradiação local, foi este o método terapêutico escolhida.

No período compreendido entre Fevereiro e Julho de 2012, a doente foi submetida a radioterapia (dose = 50 Gy) como terapêutica para o plasmacitoma, que motivou episódios pontuais de vômitos alimentares após as sessões.

No final de Outubro de 2012 teve um episódio de hematemeses. Foi realizada uma endoscopia digestiva alta (EDA) que revelou gastrite erosiva e permaneceu internada durante 3 dias, tendo o episódio sido resolvido com administração endovenosa de inibidores da bomba de prótons.

A 19 de Novembro de 2012 a doente deslocou-se ao serviço de urgência central do HSM com novo quadro de hematemeses e sensação de lipotímia desde a noite anterior. Na admissão a doente apresentou-se hemodinamicamente estável, eupneica e apirética. A avaliação analítica revelou uma hemoglobina de 10,7 g/dL e leucopenia (1280 leucócitos, 200 neutrófilos) e PCR 0,2. Foi realizada uma EDA na Unidade de Técnicas de Gastroenterologia que evidenciou “mucosa gástrica, particularmente o fundo e o corpo, muito atrófica, friável e com várias angiectasias visíveis; hérnia de deslizamento

com cerca de 4 cm que, na transição do colo para o saco herniário, apresenta hemorragia em toalha de baixo débito com sangue aderente de difícil lavagem”. Foi feita uma primeira tentativa de hemostase com árgon plasma (30W 1,5L) e adrenalina (4cc). Posteriormente, mas ainda no decorrer da endoscopia, recidivou a hemorragia adjacente ao local tratado, procedendo-se a nova injeção de adrenalina (3cc) e varredura com árgon plasma [figura 1]. Por manutenção da hemorragia, a doente ficou internada no serviço de Gastroenterologia.

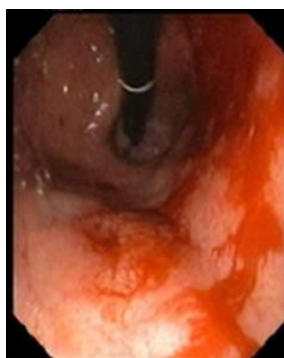


Figura 1 EDA realizada a 19/11/12

No 1º dia de internamento, a doente apresentou 2 episódios de hematemese com coágulos pelo que foi realizada nova EDA que revelou “estômago com grande quantidade de sangue vivo e coágulos recentes, um dos quais aderente à lesão tratada anteriormente no colo herniário que foi removido evidenciando angiectasia ulcerada com vaso visível num dos bordos” e motivou nova tentativa de coagulação com árgon plasma (40W, 1,5L) e adrenalina (10cc), com aparente controlo da hemorragia até ao fim do exame. Nesse mesmo dia, foi colocada sonda naso-gástrica [figura 2].

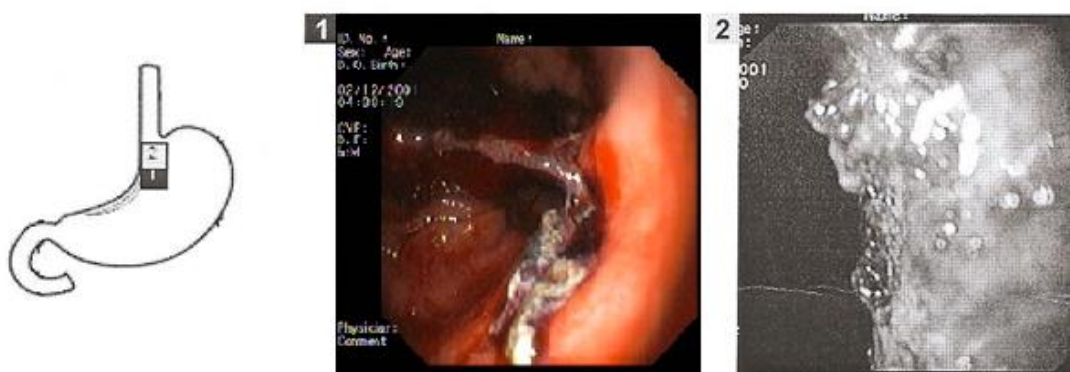


Figura 2 EDA realizada no 1º dia de internamento (20/11/12)

Até ao 6º dia de internamento, a doente manteve-se sem sintomas de HDA e com anemia com hemoglobina entre 8,8 e 10,6 g/dL. Nesse dia, teve novo episódio de vômito com saída de um coágulo de médias dimensões e, analiticamente, apresentava hemoglobina de 7,8 g/dL que motivou a transfusão de 2 unidades de concentrado eritrocitário (UCE).

No período compreendido entre o 6º e o 23º dia de internamento mantiveram-se os episódios de hematemese, com uma frequência de 1 ou 2 episódios por dia, com avaliações analíticas a revelar anemia com hemoglobina entre 6,9 e 10,9 g/dL, que motivaram a transfusão de 13 UCE (15 UCE no total). Foram ainda realizadas um total de 3 EDA (5 EDA no total) no referido período com evidência de lesão ulcerada do colo herniário associado a terapêutica com árgon plasma e hemorragia em toalha que justificaram nova tentativa de hemostase com árgon plasma e injeção de adrenalina [figuras 3-5].

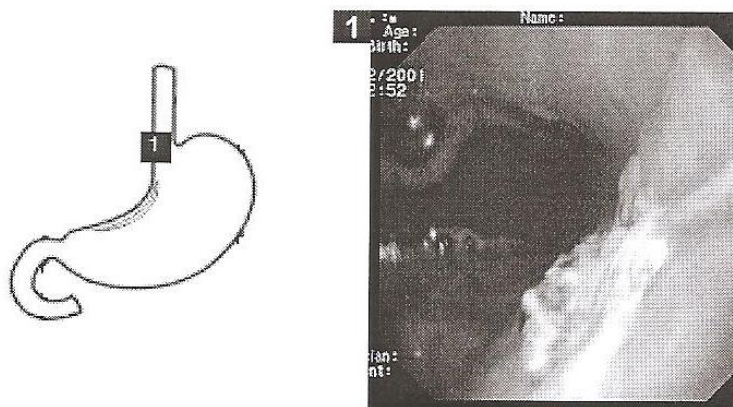


Figura 3 EDA realizada ao 8º dia de internamento

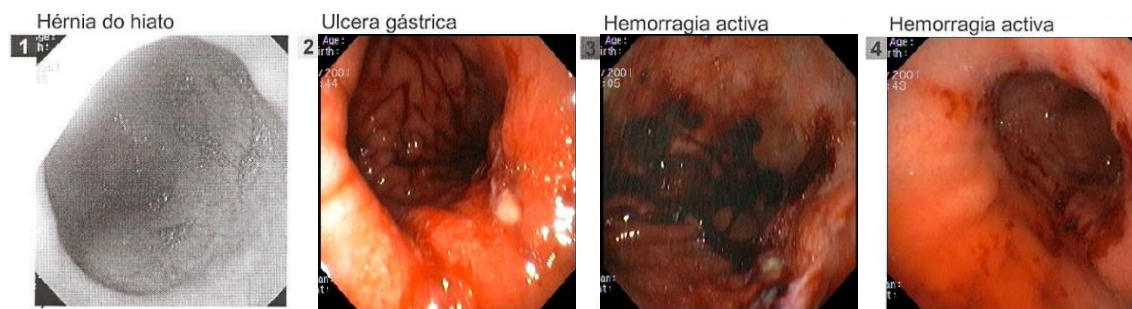


Figura 4 EDA realizada ao 16º dia de internamento

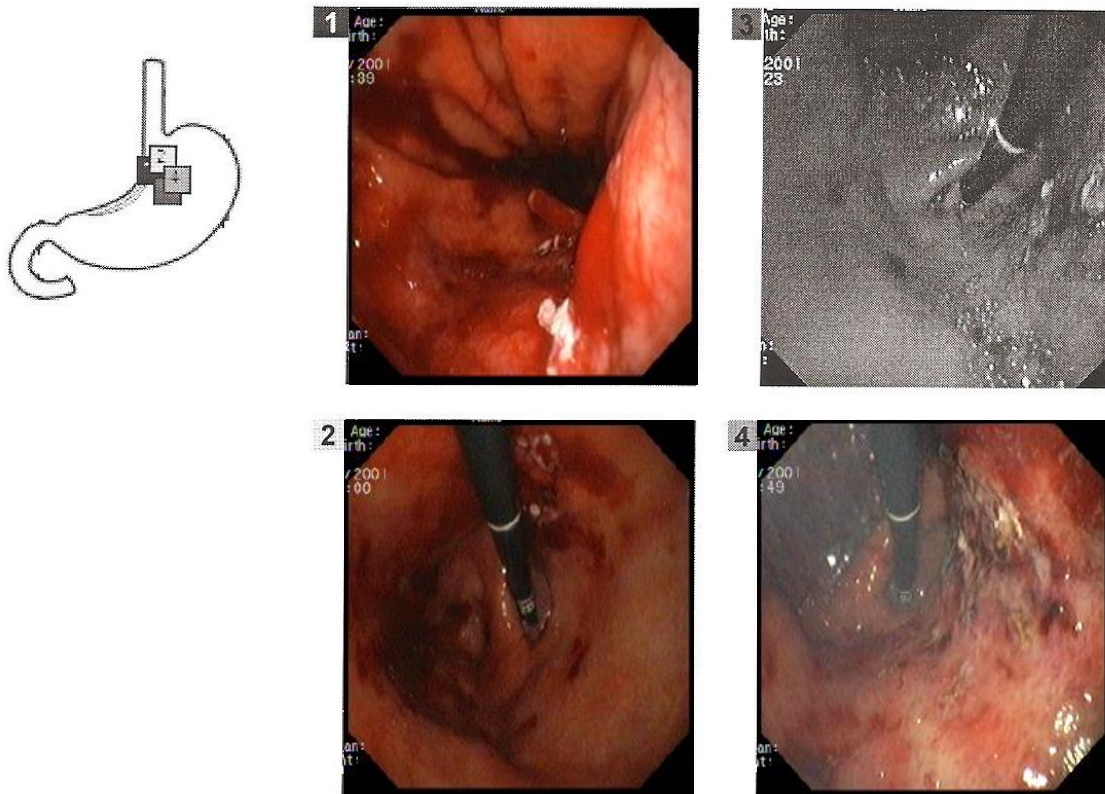


Figura 5 EDA realizada ao 17º dia de internamento

Considerando as constantes avaliações analíticas com valores de hemoglobina a revelar anemia e as sucessivas tentativas de hemostase por via endoscópica sem sucesso na resolução da HDA, foi colocada a hipótese de ser uma infiltração da mucosa gástrica pelo plasmacitoma a origem da hemorragia. Assim, ao 18º dia de internamento, foi realizada uma TAC abdominal que mostrou “massa hipodensa com dimensões 5,6x6,4x10 cm com extensão aos vasos retroperitoneais e aparente infiltração do pilar homolateral do diafragma, e uma ligeira proeminência e hipodensidade difusa da parede gástrica com possível relação com gastrite rádica” [figura 6].

Face aos achados de gastrite rádica como origem da HDA, foi proposto o uso de radioterapia hemostática, tendo sido contactado o serviço de Radioterapia para avaliação da doente e decisão de aplicabilidade da técnica em causa. Concluiu-se, contudo, que o uso de radioterapia hemostática poderia não ser a melhor opção já que teria de ser aplicada numa lesão recentemente submetida a 50 Gy e envolvendo grandes estruturas vasculares. Na sequência, foi também contactada o serviço de Cirurgia Geral que referiu que este caso teria indicação cirúrgica apenas numa situação *life-saving*.

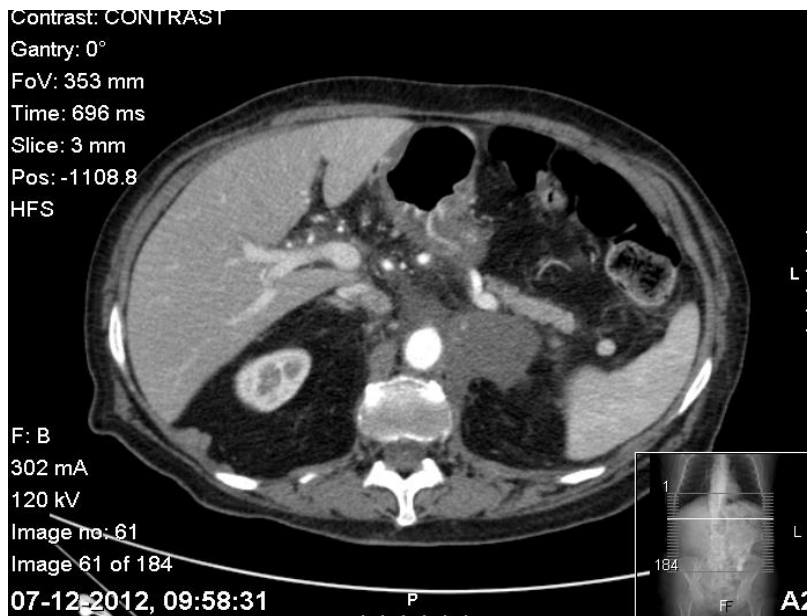


Figura 6 TAC abdominal realizada ao 18º dia de internamento

Ao 27º dia de internamento, face ao quadro de hematemeses persistentes, à queda abrupta nos valores de hemoglobina de 9,1 g/dL, registado na véspera, para 5,1 g/dL, e à ausência de resposta às terapêuticas menos invasivas, a doente recebeu mais 2 UCE (17 no total) e foi encaminhada para Cirurgia.

Ao 28º dia de internamento foi realizada uma EDA que revelou, novamente, “hemorragia ativa em toalha de zona ulcerada da porção alta da pequena curvatura gástrica, com cerca de 2-3 cm de extensão, com a restante mucosa do corpo e antro sem alterações”. De seguida, procedeu-se a uma gastrostomia exploradora com hemostase de úlcera sangrante [figura 7]. A doente ficou internada no serviço de Cirurgia I com sonda naso-gástrica que revelou apenas escassos vestígios hemáticos até ao 2º dia de pós-operatório, dia em que foi suspensa.

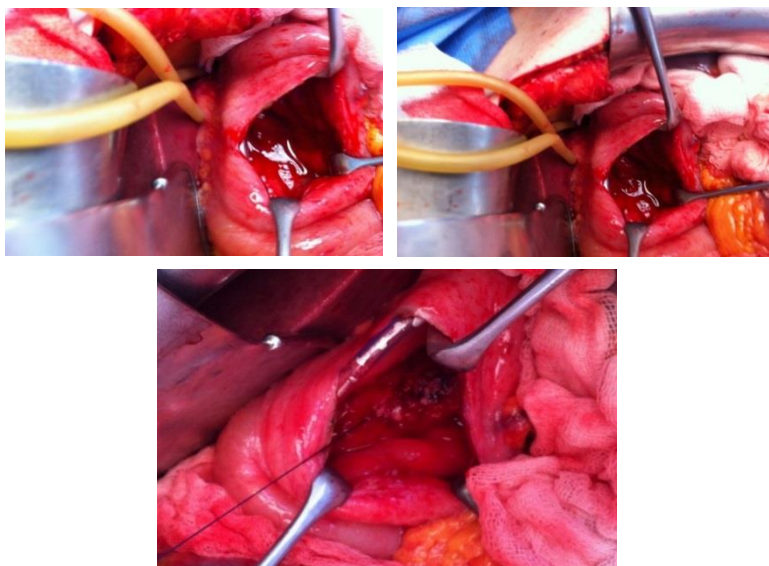


Figura 7 Hemostase cirúrgica por sutura de superfície ulcerada

Ao 32º dia de internamento, 4 dias após a cirurgia, a doente voltou a evidenciar um quadro de hemorragia, com “sangue velho” visível na sonda naso-gástrica e 11,6 g/dL de hemoglobina (1 dia após transfusão de 1 UCE). Nos 18 dias subsequentes a doente manteve episódios de hematemeses e melenas, bem como níveis de hemoglobina entre os 8,4 e os 12 g/dL que motivaram mais 4 transfusões de UCE (21 no total). Durante este período, no 38º dia de internamento, fez-se nova EDA que voltou a evidenciar hemorragia com origem na pequena curvatura gástrica e fez-se nova tentativa de hemostase com injeção de adrenalina e argon plasma (30W 1,5L) [figura 8].

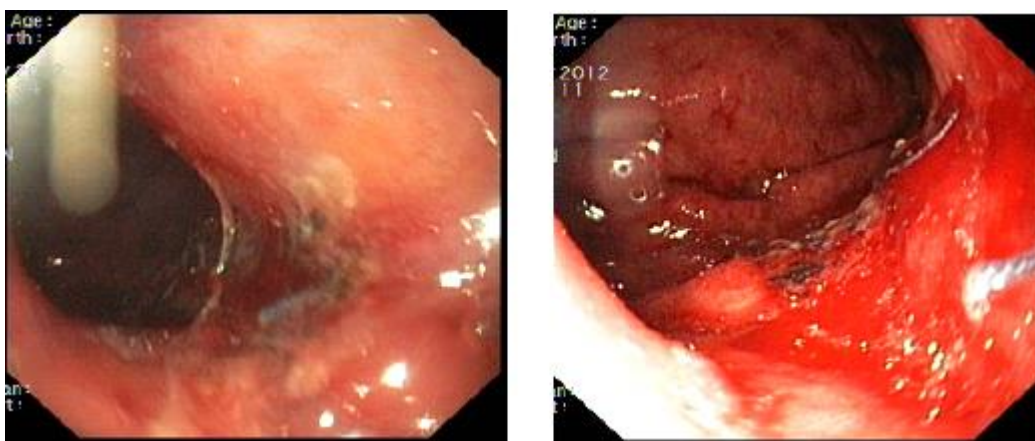


Figura 8 EDA realizada ao 38º dia de internamento

Uma vez que a HDA da doente se manteve refratária, não só a repetidas tentativas de hemostase endoscópica com APC+adrenalina como também à hemostase cirúrgica, e com sucessivas medições de hemoglobina coincidentes com anemia, foi necessário ponderar um outro tratamento que pudesse oferecer uma solução definitiva. Equacionou-se, então, a Terapêutica com Oxigénio Hiperbárico (OTH) pelos relatos de sucesso da sua aplicação em casos de lesão radio-induzida do trato gastrointestinal existentes na literatura científica. Ao 51º dia de internamento a doente foi avaliada pela Dra. Anabela Alves, do CSMH da Marinha, e pelo Dr. Bugalho de Almeida, do serviço de Pneumologia do HSM, concluindo-se não haver contraindicações para terapêutica hiperbárica.

Foram prescritas 20 sessões de OTH no total, a realizar de segunda a sexta-feira em câmara multilugar [figura 14], iniciadas ao 52º dia de internamento.

Ao 53º dia de internamento a doente apresentou um pico febril (temperatura timpânica de 38ºC) e hipotensão (87/48 mmHg) com sinais inflamatórios do cateter

venoso central que motivaram a sua substituição. Dada a instabilidade clínica da doente decidiu-se que não realizaria a sessão de OTH nesse dia. As hemoculturas e cultura do catéter vascular removido revelaram a presença de MRSA e a doente iniciou piptazobactam+linezolide nesse mesmo dia.

Entre o 56º e 78º dia de internamento, período no qual a doente realizou 18 sessões diárias de OTH, houve uma diminuição gradual na frequência dos sintomas de HDA mas a hemoglobina manteve-se entre os 7,9 e os 10,1 g/dL, o que motivou mais 4 transfusões de UCE. A diminuição dos episódios de hematemese permitiu suspender a alimentação parentérica e iniciar dieta mole.

Ao 79º dia de internamento, a doente concluiu o ciclo de 20 sessões de OTH pelo que se fez EDA de controlo que revelou “úlceras de fundo branco com cerca de 8 mm imediatamente abaixo do cardia, gastrite rádica, angiectasias e friabilidade da mucosa, ainda que menos exuberantes e em menor número que em exames anteriores” [figura 9].



Figura 9 EDA realizada ao 79º dia de internamento

Face à melhoria constatada na EDA realizada no dia anterior e uma vez que se encontrava clínica e analiticamente estável (hemoglobina de 8,8 g/dL sem flutuações semelhantes às verificadas anteriormente à OTH), a doente teve alta hospitalar a 7 de Fevereiro de 2013, ao 80º dia de internamento.

Em ambulatório, a doente foi seguida em Consulta Externa de Cirurgia Geral, Gastroenterologia e em Hospital de Dia de Hematologia no HSM, com subida progressiva dos níveis de hemoglobina e estabilidade clínica.

A 14 de Junho de 2013 a doente voltou a ter um episódio de hematemese que motivou um novo internamento no serviço de Gastroenterologia. Na admissão, tinha anemia com 4,8 g/dL de hemoglobina e foi transfundida com um total de 6 UCE ao longo do internamento. Foi feita nova EDA que revelou hérnia do hiato, lesões rádicas do corpo gástrico e lesões pigmentadas do esófago sem que a origem da hemorragia

fosse perceptível. O quadro de hematemeses e anemia motivou a prescrição de mais 40 sessões de OTH a realizar até 14 de Agosto de 2013. Esta estratégia terapêutica teve novamente um impacto positivo no quadro clínico com cessação dos episódios de hematemeses e subida dos níveis de hemoglobina para 9,3 g/dL que permitiram alta hospitalar ao fim de 10 dias de internamento.

Em Setembro de 2013 a doente, em consulta de seguimento de Gastroenterologia, voltou a referir hematemeses. Foram prescritas mais 20 sessões de OTH. Esta terapêutica revelou-se uma vez mais eficaz na remissão dos sintomas e na elevação e posterior estabilização dos valores de hemoglobina: a 10 de Outubro de 2013, após conclusão do ciclo de OTH, a doente apresentava-se com hemoglobina de 10,6 g/dL sem ter sido necessário recorrer a transfusões de concentrados eritrocitários.

A doente não voltou a ter episódios de hematemeses após os referidos ciclos de OTH. Acabou por falecer em Outubro de 2015 devido a metastização do plasmacitoma.

Discussão

As complicações gastrointestinais da radioterapia podem resultar do tratamento de uma variedade de patologias em que o trato gastrointestinal se encontre no caminho da radiação utilizada, aquando da irradiação de lesões localizadas no tórax, abdómen ou pélvis [1, 2]. No que diz respeito ao intestino delgado e grosso, essas mesmas complicações podem ser classificadas como enterite rádica entendida neste contexto como um processo inflamatório que ocorre a nível intestinal como resposta à exposição a radiação [3]. Atualmente, 70% dos doentes oncológicos recebem radioterapia ao longo do seu tratamento, sendo que o uso crescente da radioterapia em variadas doenças oncológicas como cancro esofágico, gástrico e rectal, em conjunto com o facto de essa mesma radioterapia levar a uma incidência de cerca de 75% de efeitos adversos nos doentes que a recebem, resultam num incremento da incidência de lesões radio-induzidas a nível do trato gastrointestinal [1, 3]. No caso da enterite rádica pode apresentar-se sob duas formas: aguda ou crónica. A forma aguda surge horas a dias após a exposição e resolve tipicamente em poucas semanas, apresentando-se classicamente como náuseas, vómitos, dor abdominal, diarreia e tenesmo. A forma crónica, pode surgir tão cedo como em 2 meses ou tão tarde como passados 30 anos e as manifestações clássicas incluem dor abdominal, síndrome de malabsorção, diarreia, caquexia, hemorragia digestiva, obstrução ou até perfuração [3].

O excesso de radiação tem sempre o potencial de causar lesão celular, especialmente numa mucosa com rápido *turnover* como é o caso da mucosa intestinal [4]. No caso da forma aguda, é consequência da exposição direta do epitélio rapidamente divisível aos efeitos citotóxicos da radiação: a apoptose mediada pela sobreexpressão do p53 e a *down-regulation* do Bcl-2 têm um papel central no processo, resultando numa mucosite que interfere com a função de barreira e permite a translocação de bactérias luminais. Recentemente, têm surgido também evidências de que lesões endoteliais na microvasculatura intestinal (redução da trombomodulina endotelial, activação excessiva da trombina e alteração da adesão plaquetária) levam a um endotélio trombofílico e poderão também contribuir [3]. No que diz respeito à forma crónica, a sua incidência na literatura médica tem sido quantificada em 5-20% dos doentes que recebem radioterapia abdominal e pélvica. No caso das lesões radio-induzidas no estômago a pesquisa realizada não permitiu encontrar um número concreto para a sua incidência, sendo

apenas referido que se trata de uma situação rara. Poderá, contudo, estimar-se que, dado o volume muito inferior do estômago face ao intestino bem como ao menor número de doentes a receber radioterapia especificamente na região superior do abdómen, a sua incidência situar-se-á abaixo dos 5-20% relativos à enterite rádica crónica. Ainda a respeito da forma crónica da enterite rádica, apesar de o mecanismo subjacente não estar plenamente compreendido, sabe-se hoje que alterações radio-induzidas da função celular, bem como alterações secundárias como uma resposta inflamatória, contribuem substancialmente para a fisiopatologia do processo. A lesão oxidativa causada pela libertação de radicais livres de oxigénio resulta numa endarterite obliterativa que leva a isquémia do tecido. A isquémia pode causar fibrose difusa da submucosa e lâmina própria, mediada pela TGF- β e CTGF. A fibrose, por sua vez, agrava a lesão vascular e, conseqüentemente, a isquémia local. É este ciclo persistente que induz a disfunção e culmina com complicações gastrointestinais severas. Formam-se telangiectasias em resposta que, juntamente com a dilatação dos vasos linfáticos, completa o quadro microscópico. Macroscopicamente surgem estenoses, fistulas, abscessos locais, perfurações e hemorragias. Mais tarde, o microbioma luminal pode ter um papel decisivo mediado por *toll-like receptors* na resposta à radiação [3, 4]. Vários outros órgãos ocos, nomeadamente o estômago, sujeitos a radiação, sofrem lesão por um mecanismo semelhante ao intestino, pelo que apesar de os estudos atuais se focarem mais na lesão e tratamento a nível do intestino delgado, colon e recto, existe um paralelismo entre órgãos tão diferentes como o estômago, esófago e vagina [5]. No caso particular do estômago, este processo origina lesão das células epiteliais colunares secretoras de muco, resultando em alterações no padrão de secreção gástrica, edema da mucosa, seguido de hemorragia e exsudação microscópicas, juntamente com o desaparecimento do citoplasma e grânulos das células principais e parietais. A gastrite rádica surge à medida que a mucosa atrofia, geralmente 1 a 12 meses após o final da radioterapia, podendo a ulceração induzida por radiação surgir logo após esse final, com um pico de 1 a 2 meses depois [6].

No sistema de Sydney para classificação de gastrites, a gastrite rádica não se encontra especificamente referida. Contudo, pela descrição dada, pode ser incluída nas gastrites reactivas/quimicamente induzidas da classe das gastrites não-associadas ao *Helicobacter pylori* [7].

Existem ainda fatores de risco que, quando presentes, aumentam a probabilidade de surgirem complicações da radioterapia e que podem ser divididas em dois grupos:

relacionadas com o doente (antecedentes de cirurgia abdominal e/ou pélvica, baixo IMC, doença cardiovascular concomitante, aterosclerose, diabetes, idade avançada, sexo feminino e tabagismo) e relacionados com a terapêutica (dose de radiação usada e seu fracionamento, volume de tecido irradiado e uso concomitante de quimioterapia) [3].

No presente caso clínico, foi feito o diagnóstico de plasmacitoma apresentando-se como uma massa localizada junto à cauda do pâncreas e hilo esplênico e em relação com a glândula supra-renal esquerda. Este tipo de tumor, que constitui aproximadamente 4% de todas as neoplasias de plasmócitos e cuja forma solitária retroperitoneal é rara, tende a ser radio e quimiossensível. Contudo, a terapêutica poderá basear-se em radioterapia, quimioterapia e/ou cirurgia. A terapêutica de eleição não é evidente, mas a maioria dos casos é localizada e tem vindo a ser evidenciado que a radioterapia radical oferece controlo local e preservação dos órgãos associados a baixa toxicidade [8]. Assim, o uso de radioterapia neste caso acaba por resultar numa irradiação inevitável do estômago. Essa irradiação pode levar a efeitos indesejados (eg. náuseas e vômitos) logo após a irradiação, com carácter transitório, bem como a efeitos tardios. Estes últimos surgem geralmente após altas doses de radiação do abdómen superior [1].

O estômago inclui-se na classe dos órgãos considerados radiosensíveis (tabela 1), pese embora a pouca informação acerca da tolerância deste órgão à radiação. A determinação das TD 5/5 e 50/5¹ levada a cabo por Emami *et al.*, concluiu que a TD 5/5 para úlcera ou perfuração gástricas, após irradiação de todo o órgão, era de 50 Gy² e a TD 50/5 era de 65 Gy [9, 10].

Foram descritos alguns tipos de toxicidade gástrica tardia, relacionados com diminuição da função secretora do estômago, inflamação da mucosa gástrica e ulceração e perfuração da parede gástrica, bem como hemorragia [1]. As síndromes clínicas não-agudas relacionadas com irradiação gástrica dividem-se em 4 tipos: dispepsia (6 meses a 4 anos após irradiação), gastrite (1 a 12 meses após final da irradiação, acompanhado por evidências imagiológicas de espasmo e estenose do antro), ulceração tardia (5 meses após irradiação, pode ser acompanhada de fibrose da submucosa) e ulceração aguda (surge num breve período após irradiação, raramente perfura) [11].

As manifestações clínicas da doente enquadram-se numa forma crónica de gastrite rádica.

¹ Doses que acarretam 5% e 50% de probabilidade de complicações ao fim de 5 anos de tratamento, respetivamente

² Dose recebida pela doente 5 meses antes do seu internamento no serviço de Gastroenterologia

Tabela 1 Tolerância dos tecidos saudáveis à radiação [9]

Organ	TD 5/5 Volume			TD 50/5 Volume			Selected endpoint
	$\frac{1}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{3}{3}$	
Kidney I	5000	3000*	2300		4000*	2800	Clinical nephritis
Kidney II							
Bladder	N/A	8000	6500	N/A	8500	8000	Symptomatic bladder contracture and volume loss
Bone:							
Femoral Head I and II	—	—	5200	—	—	6500	Necrosis
T-M joint mandible	6500	6000	6000	7700	7200	7200	Marked limitation of joint function
Rib cage	5000	—	—	6500	—	—	Pathologic fracture
Skin	$\frac{10 \text{ cm}^2}{-}$	$\frac{30 \text{ cm}^2}{-}$	$\frac{100 \text{ cm}^2}{5000}$	$\frac{10 \text{ cm}^2}{-}$	$\frac{30 \text{ cm}^2}{-}$	$\frac{100 \text{ cm}^2}{6000}$	Telangiectasia
	7000	6000	5500	—	—	7000	Necrosis
Brain	6000	5000	4500	7500	6500	6000	Ulceration
							Necrosis
Brain stem	6000	5300	5000	—	—	6500	Infarction
Optic nerve I & II	No partial volume		5000	—	—	6500	Necrosis Infarction
Chiasma	No partial volume		5000	No partial volume		6500	Blindness
Spinal cord	$\frac{2 \text{ cm}}{8000}$	$\frac{10 \text{ cm}}{5000}$	$\frac{20 \text{ cm}}{4700}$	$\frac{2 \text{ cm}}{7000}$	$\frac{10 \text{ cm}}{7000}$	$\frac{20 \text{ cm}}{-}$	Blindness
							Myelitis necrosis
Cauda equina	No volume effect		6000	No volume effect		7500	Clinically apparent nerve damage
Brachial plexus	6200	6100	6000	7700	7600	7500	Clinically apparent nerve damage
Eye lens I and II	No partial volume		1000	—	—	1800	Cataract requiring intervention
Eye retina I and II	No partial volume		4500	—	—	6500	Blindness
Ear mid/external	3000	3000	3000*	4000	4000	4000*	Acute serous otitis
Ear mid/external	5500	5500	5500*	6500	6500	6500*	Chronic serous otitis
Parotid* I and II	—	3200*	3200*	—	4600*	4600*	Xerostomia
				(TD 100/5 is 5000)			
Larynx	7900*	7000*	7000*	9000*	8000*	8000*	Cartilage necrosis
Larynx	—	4500	4500*	—	—	8000*	Laryngeal edema
Lung I	4500	3000	1750	6500	4000	2450	Pneumonitis
Lung II							
Heart	6000	4500	4000	7000	5500	5000	Pericarditis
Esophagus	6000	5800	5500	7200	7000	6800	Clinical stricture/perforation
Stomach	6000	5500	5000	7000	6700	6500	Ulceration, perforation
Small intestine	5000		4000*	6000		5500	Obstruction perforation/fistula
Colon	5500		4500	6500		5500	Obstruction perforation/ulceration/fistula
Rectum	Volume 100 cm ³ No volume effect		6000	Volume 100 cm ³ No volume effect		8000	Severe proctitis/necrosis/fistula, stenosis
Liver	3000	3300	3000	5500	4500	4000	Liver failure

*<50% of volume doesn't make a significant change.

O primeiro relato de lesão radio-induzida do tracto gastrointestinal data de 1897, 1 ano após a introdução da radiação como modalidade terapêutica e 2 anos após a descoberta do raio-X [3, 12]. Apesar do peso histórico e clínico da patologia, que continua a ter um carácter emergente face ao aumento da radioterapia na terapêutica

oncológica, nos dias de hoje, as terapêuticas usadas não são ainda consensuais. O tratamento é geralmente paliativo/sintomático podendo ser médico (esteróides, antibióticos, ácidos gordos de cadeia curta, salicilatos e agentes de barreira como o sucralfato), por gastroenterologia de intervenção (via endoscópica) ou cirúrgico (de recurso, após falência de outros métodos menos invasivos), falhando frequentemente na missão de aliviar os sintomas ou em fazê-lo de forma sustentada [3, 13]. Contudo, outras modalidades terapêuticas poderão vir a revelar-se relevantes, já que o tratamento eficaz e prevenção se revestem de particular importância na minimização do fardo desta patologia e na preservação da radioterapia como terapêutica viável dos cancros abdominais [3].

No caso clínico em questão, a doente apresenta hemorragia digestiva alta sob forma de hematemeses e melenas, com foco localizado a nível gástrico sem resposta às terapêuticas preconizadas. Apesar do historial de gastrite, a cronologia permite inferir que esta reincidência tem forte correlação com a radioterapia efetuada 5 meses antes, como modalidade terapêutica para o plasmocitoma, algo que é confirmado pela TAC realizada. A abordagem inicial consistiu em hemostase com árgon plasma e adrenalina, o que coincide com algumas das indicações presentes em *guidelines* clínicas, havendo literatura que atribui à APC uma taxa de sucesso de 86% na enterite rádica com recurso a múltiplos tratamentos [13-16]. Contudo, a intervenção endoscópica tem maior valor terapêutico em situações em que existe um só foco hemorrágico, com pequenas dimensões, e não um conjunto destes ou lesões de grande área, como seria o caso da doente. Nesses casos, geralmente, é necessário recorrer a embolização ou cirurgia (como foi o caso da doente em questão). Contudo, a cirurgia com vista a um restauro de função em tecidos fortemente irradiados associa-se também a um elevado risco de morbilidade, daí a indicação dada de que este seria um recurso *life-saving* no caso relatado [17, 18]. Continuando a não haver uma resposta satisfatória, foi feita uma avaliação e posterior recurso à Oxigenoterapia Hiperbárica. Este método terapêutico, apesar de não constar em algumas das *guidelines* consultadas [14, 15], é já citado em textos de grande relevância onde é referido tratar-se provavelmente do tratamento de eleição em hemorragias multifocais radio-induzidas nos intestinos delgado e grosso. É também já considerado tratamento de 1ª linha em doentes com lesão radio-induzidas crónicas da mandíbula [13, 18].

Até hoje foram poucos os doentes com gastrite rádica a ser tratados com APC. Um estudo retrospectivo, realizado em 2014, reuniu um total de 18 doentes submetidos a

radioterapia externa com posterior diagnóstico de gastrite r dica. Com uma média de 2,6 sessões de APC por doente, todos eles revelaram cessac o da hemorragia macroscópica e resoluc o da maioria das lesões vasculares anteriormente visíveis na EDA de controlo. Nenhum dos doentes evidenciou qualquer efeito adverso relativo   APC. O estudo concluiu, assim, que este método poderá ser eficaz e seguro em doentes com gastrite r dica, mas salientou o curto *follow-up* realizado bem como a escassa amostra estudada [19].

No que diz respeito   hemorragia na proctite r dica, a APC  , por muitos especialistas, considerada a terapêutica de eleic o. Contudo, deve ser utilizada com muita precau o neste grupo de doentes, já que existe uma taxa de complica es graves de cerca de 26% e há evidência científica, ainda que escassa, que aponta para uma grande ineficácia da APC em situa es de grande hemorragia [18]. Outros textos indicam que não existe ao certo uma terapêutica passível de ser considerada *gold-standard* na rectorragia radio-induzida. Um deles refere a APC e a Terapêutica com Oxig nio Hiperbárico (OTH) como aquelas que demonstram melhores *outcomes*, com uma eficácia média de 86 e 56%, respetivamente. Esse mesmo texto, um estudo prospetivo realizado em doentes com proctite r dica, concluiu que ambas as modalidades são semelhantes no que toca a hemorragia, necessidade de transfusões e melhoria da toxicidade dos tecidos. Contudo, a resposta   APC foi mais rápida [20].

As vantagens da OTH, relativamente   proctite r dica, prendem-se com a possibilidade de reversão das altera es causadas pela radioterapia e de melhoria de outros sintomas (como hematúria), enquanto as suas desvantagens são o consumo de tempo nas sessões e possível necessidade de grandes desloca es por parte do doente para chegar   unidade mais próxima. Quanto   APC tem como vantagens o facto de ser mais disponível e simples e como desvantagens a sua não-comprovada eficácia em hemorragia massiva [18]. Um fator a ter em conta seria o custo econ mico da OTH. Contudo, apesar do elevado preço de cada sessão terapêutica, a eficácia demonstrada pela OTH, face a outras op es disponíveis, poderá traduzir-se numa rela o de custo-efetividade positivo para o doente.

Com a finalidade de alcanar um acordo nas várias vertentes da utiliza o da Oxigenoterapia Hiperbárica, o European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) organiza periodicamente, desde 1994, Conferências de Consenso em que   feita uma revisão completa e objectiva da literatura e conhecimento num determinado t pico. Em 2001, a 5  edic o foi subordinada   aplica o da OTH em lesões rádio-induzidas em

tecidos saudáveis, dada a incerteza relativa ao papel da mesma nestas situações. Concluiu-se que existe uma base racional para o uso da OTH neste tipo de situações face ao conhecimento na área, com uma evidência de tipo 1 e 2 (forte evidência e evidência convincente de benefício da OTH, respetivamente). No que concerne à enterite e proctite rádicas foi reunida uma considerável bibliografia (15 estudos que incluíam um total de 256 casos) que reportaram maioritariamente a cura ou uma melhoria dos sintomas e sinais de doença, permitindo assim afirmar que a OTH pode ser aplicada nestes casos mas com evidência do tipo 3 (benefício evidente mas pouco suportado) [17].

Tabela 2 Lista de indicações potenciais e propostas para a Terapêutica com Oxigénio Hiperbárico da ECHM [21]

CONDITION	ACCEPTED			NON ACCEPTED		
	Level of Evidence			Level of Evidence		
	A	B	C	D	E	F
Type I						
CO poisoning		X				
Crush syndrome		X				
Prevention of osteoradionecrosis after dental extraction		X				
Osteoradionecrosis (mandible)		X				
Soft tissue radionecrosis (cystitis)		X				
Decompression accident			X			
Gas embolism			X			
Anaerobic or mixed bacterial anaerobic infections			X			
Type II						
Diabetic foot lesion		X				
Compromised skin graft and musculocutaneous flap			X			
Osteoradionecrosis (other bones)			X			
Radio-induced proctitis / enteritis			X			
Radio-induced lesions of soft tissues			X			
Surgery and implant in irradiated tissue (preventive action)			X			
Sudden deafness			X			
Ischemic ulcer			X			
Refractory chronic osteomyelitis			X			
Neuroblastoma Stage IV			X			
Type III						
Post anoxic encephalopathy			X			
Larynx radionecrosis			X			
Radio-induced CNS lesion			X			
Post-vascular procedure reperfusion syndrome			X			
Limb replantation			X			
Burns >20 % of surface area and 2nd degree			X			
Acute ischemic ophthalmological disorders			X			
Selected non healing wounds secondary to inflammatory processes			X			
Pneumatosis cystoides intestinalis			X			
Others indications						
Post sternotomy mediastinitis				X		
Stroke				X		
Sickle cell disease				X		
Malignant otitis externa				X		
Acute myocardial infarction				X		
Femoral head necrosis				X		
Retinitis pigmentosa					X	
Tinnitus					X	
Interstitial cystitis					X	
Facial (Bell's) palsy					X	
Cerebral palsy						X
Multiple sclerosis						X
Fetoplacental insufficiency						X

A última das Conferências ocorreu em 2004 (7ª edição) e abordou as indicações da OTH com suporte científico (tabela 2). Nessa conferência, o tópico das lesões rádio-induzidas considerou a proctite/enterite raras indicações do tipo 2 nível C (recomendada com base num consenso de opiniões de *experts*), sendo que as únicas indicações de tipo 1 (fortemente recomendadas) foram o uso de OTH na radionecrose da mandíbula, cistite radio-induzida resistente a terapêutica conservadora e extração dentária em tecidos irradiados [21].

A Undersea and Hyperbaric Medical Society, na mais recente edição das Indicações da OTH, publicada em 2011, enumerou também uma lista de indicações da referida técnica nas quais incluiu as lesões radio-induzidas tardias, nomeadamente a osteoradionecrose e a lesão dos tecidos moles (tabela 3).

Tabela 3 Situações em que o Oxigénio Hiperbárico tem aprovação, definidas pela UHMS [Fonte: UHMS]

Conditions accepted	
1	Air or Gas Embolism
2	Carbon Monoxide Poisoning Carbon Monoxide Poisoning Complicated By Cyanide Poisoning
3	Clostridial Myositis and Myonecrosis (Gas Gangrene)
4	Crush Injury, Compartment Syndrome and Other Acute Traumatic Ischemias
5	Decompression Sickness
6	Arterial Insufficiencies: Central Retinal Artery Occlusion Enhancement of Healing In Selected Problem Wounds
7	Severe Anemia
8	Intracranial Abscess
9	Necrotizing Soft Tissue Infections
10	Osteomyelitis (Refractory)
11	Delayed Radiation Injury (Soft Tissue and Bony Necrosis)
12	Compromised Grafts and Flaps
13	Acute Thermal Burn Injury
14	Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss (approved on October 8, 2011 by the UHMS Board of Directors)

A origem e desenvolvimento da medicina hiperbárica estão intimamente ligados à medicina subaquática. O primeiro recurso documentado à medicina hiperbárica precede a própria descoberta do oxigénio, quando Henshaw em 1662 usou pela primeira vez o ar comprimido com finalidade terapêutica criando uma câmara (“*domicilium*”) para “*auxiliar a digestão, facilitar a respiração e expetoração e, conseqüentemente, para prevenir a maioria das aflições pulmonares*” (figura 10). No entanto, o oxigénio não era especificamente adicionado como sucede na OTH. O primeiro uso da OTH surge apenas em 1937 quando Albert Behnke e Louis Shaw usaram essa mesma técnica para tratamento da doença de descompressão [23, 24].

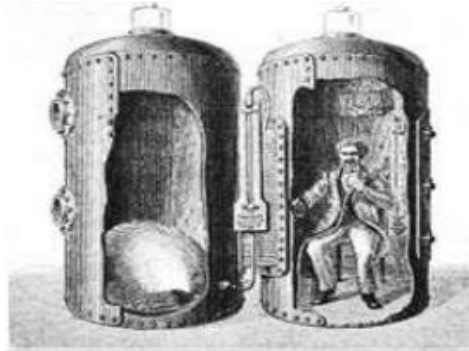


Figura 10 Primeira câmara hiperbárica documentada, construída por Henshaw em 1662

A OTH envolve o uso de oxigénio a pressões superiores às encontradas na superfície da Terra ao nível do mar, respirando o utilizador oxigénio a 100% [25, 26]. Apenas uma quantidade limitada de oxigénio é solúvel no sangue a uma pressão atmosférica normal (0,3 mL/100 mL) mas, sob condições hiperbáricas, torna-se possível dissolver no plasma oxigénio suficiente (6 mL/100 mL) para suprir as habituais necessidades do organismo, tornando secundário o uso do oxigénio ligado à oxihemoglobina. A normal extração de oxigénio pelos tecidos é, em média, de 5% resultando numa queda de 60 mmHg do oxigénio dissolvido (dos 100 para os 40 mmHg). A 2000 mmHg, o teor de oxigénio é de aproximadamente 25% resultando a extração de 5% numa diminuição de

cerca de 1900 mmHg. Quando a OTH origina um sangue venoso 100% saturado em oxigénio, há um aumento do pCO₂ sanguíneo e uma diminuição do pH, dada a diminuição da hemoglobina disponível para transportar o CO₂. Este é assim transportado pelo mecanismo H₂CO₃/HCO₃⁻, bem como dissolvido no plasma. O CO₂ não continua a subir no sangue venoso e tecidos e, desde que o fluxo sanguíneo se mantenha constante, não há qualquer problema. Os efeitos da hiperóxia (e portanto da OTH) num organismo saudável encontram-se enumerados na tabela 4. Especial enfoque para os radicais livres, cujo papel não está ainda esclarecido. Sabe-se que a OTH fortalece as defesas antioxidantes em alguns estudos animais, no

Tabela 4 Efeitos da hiperóxia [25]

I. Oxygen transport and metabolism
1. Inactivation of the hemoglobin role in oxygen and CO ₂ transport
2. The biological burning of normal oxygen metabolism
II. Respiratory system
1. Suppression of carotid and aortic bodies with depression of ventilation
2. Washout of N ₂ with increased susceptibility to lung collapse
III. Cardiovascular system
1. Bradycardia
2. Decreased cardiac output and decreased cerebral blood flow
IV. Peripheral vessels
1. Vasoconstriction of peripheral blood vessels: brain, kidney, eye
2. Increased peripheral resistance
V. Metabolic and biochemical
1. Increase of CO and H ions with decrease of PH in tissues
2. Inhibition of cell respiration
3. Inhibition of enzymatic activity: enzymes containing SH group
4. Increase of free radical production

entanto, alguns relatos descreveram também um aumento na produção de radicais livres e de óxido nítrico [25].

Isto tem grande importância já que é a base de determinados mecanismos terapêuticos: as espécies reativas de oxigênio (ROS) e de azoto (RNS; onde se incluem o óxido nítrico [NO] e os agente gerados pela sua reação com as ROS) servem de sinalizadores em cascatas de transdução ou vias metabólicas para vários fatores de crescimento, citocinas e hormonas. A base da eficácia da OTH parece resultar de uma combinação de eventos sistémicos com alterações nas margens da lesão (figura 11).

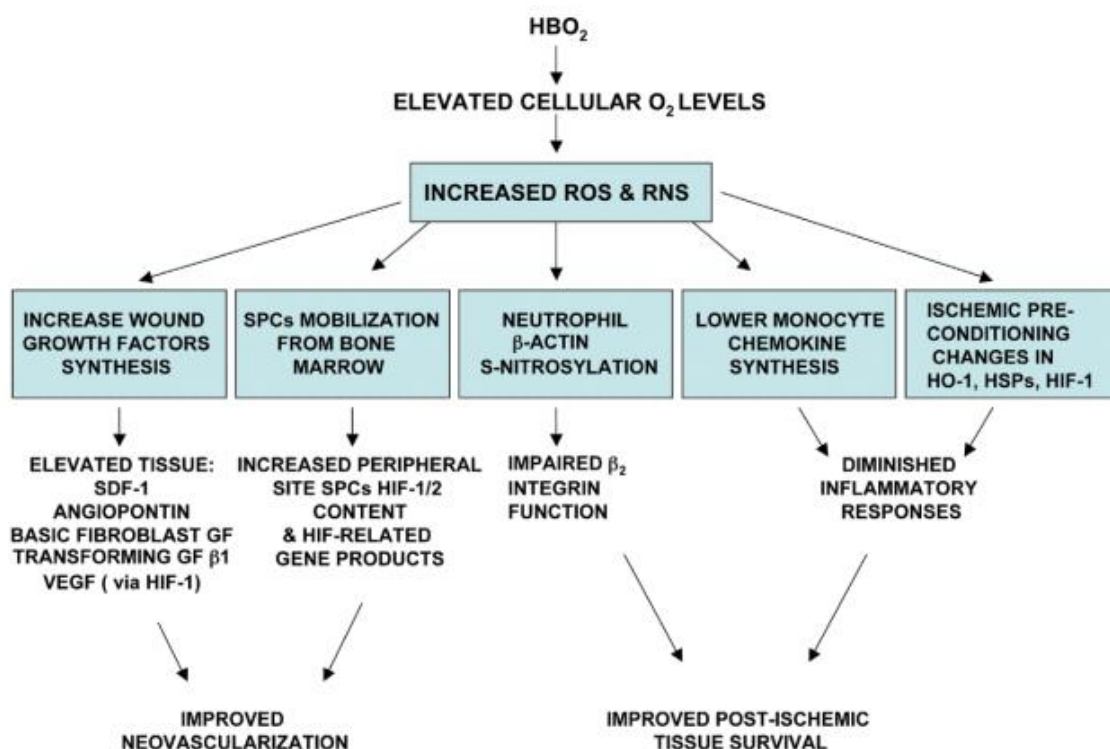


Figura 11 Mecanismos terapêuticos da OTH relacionados com a elevação da tensão de oxigênio nos tecidos. A figura destaca os efeitos iniciais (nas caixas) que ocorrem devido à produção aumentada de ROS e RNS e suas consequências. Abreviaturas: GF=factor de crescimento, VEGF=vascular endothelial growth factor, HIF=hypoxia inducible factor, SPCs=células estaminais progenitoras, HO-1=heme oxygenase-1, HSPs=heat shock proteins [25]

A neovascularização ocorre por 2 vias: estímulos angiogénicos locais influenciam a formação de novos vasos por células endoteliais (angiogénese) e estimulam o recrutamento e diferenciação de células estaminais/progenitoras circulantes (SPCs) para formação de vasos *de novo* (vasculogénese). A radiação diminui a mobilização de SPCs. Ao estimular a produção de ·NO (radical de azoto) na medula óssea, a OTH mobiliza SPCs em doentes previamente expostos à radiação sem aumentar a contagem leucocitária, como sucede na infusão de fatores de crescimento, o que teria risco trombogénico acrescido [26]. Em modelos animais, as SPCs mobilizadas pela OTH

alojam-se nas lesões e aceleram a regeneração [26-29]. Além de atuar na mobilização de SPCs, o stress oxidativo gerado pela OTH nos locais da neovascularização estimula ainda a produção de fatores de crescimento das SPCs. Isto deve-se, em parte, à síntese aumentada de *hipoxia inducible factors* (HIF). A OTH ao aumentar as ROS e o stress oxidativo, aumenta também o antioxidante tiorredoxina e uma das suas enzimas reguladoras, a tiorredoxina redutase [26]. A tiorredoxina atua como fator de transcrição que, nas SPCs, parece ser o responsável pela promoção da expressão e atividade das HIF [26, 30, 31]. As HIF-1 e 2 estimulam então a transcrição de vários genes envolvidos na neovascularização. O *vascular endothelial growth factor* (VEGF) influencia a mobilização das SPC para as lesões e sua diferenciação em células endoteliais, estando a sua produção comprovadamente aumentada nas lesões expostas a OTH, bem como a de recetores do PDGF. Também a formação de matriz extracelular está intimamente relacionada com a neovascularização e há descrições de um aumento de produção e interligação de colagénio pela OTH [26, 32, 33]. Estudos realizados em modelos animais concluíram que a OTH aumenta transitoriamente a tensão de oxigénio em tecidos lesados com consequente estimulação da neovascularização em tecidos isquémicos e subida dos níveis de oxigénio para 80% do normal. Um *follow-up* realizado a 4 anos revelou medições transcutâneas próximas do normal, permitindo concluir que a reparação induzido pela OTH nos tecidos irradiados é de carácter permanente [13].

A neovascularização deve a sua importância não só ao maior aporte de oxigénio para os tecidos lesados, como também ao maior aporte de todos elementos necessários à reparação dos danos existentes [32].

Em suma, ao invés do que acontece com a APC e a os métodos cirúrgicos, que apenas actuam a nível dos sintomas, a OHT pode estimular a reparação de lesões refratárias em tecidos irradiados, com sua manutenção a longo prazo e atua nos mecanismos fisiopatológicos dessas mesmas lesões.

Os tratamentos com OTH são administrados num recipiente de pressão designado câmara hiperbárica que pode ser de dois tipos: monolugar ou multilugar (figuras 12 e 13) (no caso relatado, a doente foi tratada em câmara multilugar). Enquanto dispositivo médico, as câmaras hiperbáricas levantam algumas questões do ponto de vista da segurança: a perda de integridade estrutural pode resultar em síndrome descompressivo, requerendo materiais e construção especializados; o ar pressurizado, independentemente da fonte, deve ser regularmente avaliado quanto à composição e pureza, dada a

possibilidade de contaminação; existe ainda um conjunto de medidas a ser tomadas para evitar a deflagração de incêndios. O risco de incêndio pode surgir da conjugação de fatores como abundância de materiais combustíveis, altos níveis de oxigênio, possíveis defeitos nos dispositivos eletrônicos, sistemas anti-incêndio inadequados e falta de controle de itens proibidos no interior da câmara, especialmente em câmaras monolugar [34-36].



Figura 12 Câmara hiperbárica monolugar



Figura 13 Câmara hiperbárica multilugar

A OTH encontra-se contraindicada em certos casos. As únicas contraindicações absolutas para a OTH são a existência de um pneumotórax hipertensivo não tratado e o uso de certos agentes de quimioterapia (nomeadamente a bleomicina, por risco de fibrose pulmonar) [22, 37]. Nas contra-indicações relativas encontram-se infeções do trato respiratório superior, epilepsia, enfisema com retenção de CO₂, bolhas/quistos pulmonares assintomáticos visíveis em Rx, antecedentes de cirurgia otológica e/ou torácica, febre alta não controlada, gravidez ou claustrofobia [37]. No que diz respeito à doente do caso clínico reportado, os fatores de risco foram alvo de avaliação pela Medicina Subaquática e Hiperbárica e pela Pneumologia, o que permitiu excluir qualquer contraindicação que inviabilizasse o seu encaminhamento para a OTH.

Quanto às complicações da terapêutica, as mais comuns são os problemas de equalização de pressões que se manifestam maioritariamente por barotrauma do ouvido médio (a mais comumente referida, sob a forma de dor/desconforto), dor sinusal (particularmente no seio frontal) e dor dentária. Um estudo de revisão, dedicado à análise dos fatores com influência nas complicações da OTH relacionadas com equalização de pressão, determinou uma incidência de 9,7% (tabela 5) [37, 38] ficando, contudo, aquém de incidências calculadas por outros autores como Plafki *et al.* que concluíram valores perto de 17% [39]. Esse mesmo estudo calculou a incidência de

lesões barotraumáticas propriamente ditas em 3,8% [38]. Outras complicações incluem miopia e cataratas (a primeira de carácter reversível de exposição aguda à OTH, a segunda como complicação de exposição de longo-termo), barotrauma pulmonar (raro se pressão inferior a 2 atm), convulsões (raras se pressão de 1,5 atm por menos de uma hora), síndrome de descompressão (se usadas altas pressões com súbita descompressão), danos genéticos (por produção de ROS), claustrofobia e reações de ansiedade [37]. Os protocolos de OTH utilizados nos diferentes centros não são homogéneos, e variam dentro de um mesmo centro consoante a patologia em questão. No caso clínico, a OTH é aplicada em sessões repetitivas de 100 minutos com pressões até 2,5 atm. Os 10 minutos iniciais destinam-se a uma compressão progressiva (aumento de 1 atm para 2,5 atm) e os 15 minutos finais destinam-se ao processo inverso (descompressão de 2,5 atm para 1 atm). Existe ainda um intervalo de 5 minutos a ar ambiente, durante o período de compressão a 2,5 atm, para controlo de eventuais efeitos adversos da OTH, o que resulta num período de compressão máxima com duração de 70 minutos (figura 14). A curta duração dos mesmos visa também prevenir as potenciais complicações do método. Talvez por esse motivo, não houve qualquer relato de nenhuma das referidas complicações no caso em questão. Uma outra complicação, há muito associada à OTH, é o aparecimento e/ou recidiva de neoplasias, já que o aumento da proliferação celular e vascular em causa na cicatrização das lesões poderia também aplicar-se aos tumores. Contudo, numa revisão sistemática, Feldmeier *et al* examinaram uma vasta bibliografia sobre este tema e concluíram que praticamente nenhum dos artigos suportava este receio, sugerindo que a OTH não deveria nunca ser negada a doentes em que se ache poder ser útil no tratamento de lesões radio-induzidas [40].

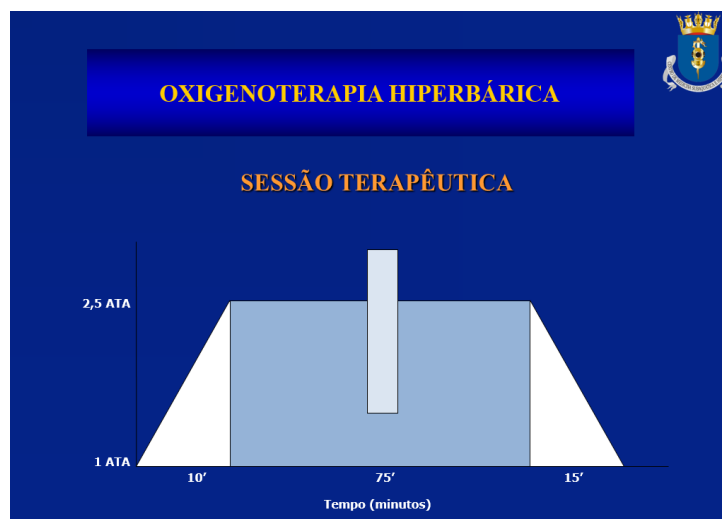


Figura 14 Protocolo de OTH usado no CMSH da Marinha [Fonte: CMSH]

A aplicação da OTH em situações de lesão radio-induzida foi já largamente documentada no passado. Existem relatos antigos nesta temática, como um estudo publicado em 1976 por George Hart e Elgene Mainous que submeteram 69 doentes com lesões radio-induzidas em diferentes localizações (6 deles nas regiões pélvica e lombar), entre Janeiro de 1969 e Agosto de 1975, a 60+20 sessões de OTH seguidas de 10 sessões por ano em câmaras monolugar. Nenhum dos doentes tinha tido resposta às terapêuticas de rotina. Os resultados evidenciaram que a combinação de OTH com cirurgia e administração de antibióticos permitiam uma melhoria em todos os casos de necrose radio-induzida e a cura na maioria dos casos [41].

Tabella 5 Incidências de problemas de equalização de pressão e taxa de cessação da OTH de acordo com as características do doente [37]

Factors	Incidence of problems (%)	Cessation rates of HBO ₂ therapy due to problems (%)
Age (y)	<i>P</i> = .79	<i>P</i> = .023
<20 (n = 269)	10.0	1.1
20-60 (n = 691)	9.1	4.5
≥61 (n = 649)	10.2	4.9
Sex	<i>P</i> = .020	<i>P</i> = .004
Male (n = 1092)	8.5	3.1
Female (n = 517)	12.2	6.2
Disease	<i>P</i> = .014	<i>P</i> = .017
Refractory osteomyelitis (n = 46)	8.7	2.2
Intestinal obstruction and ileus (n = 1030)	8.3	3.2
Occlusion of central artery of retina (n = 136)	5.1	2.9
Sudden deafness (n = 129)	14.0	5.4
Peripheral circulatory disorders with refractory ulcers or nonhealing wounds (n = 53)	20.8	3.8
Acute peripheral vascular disorders (n = 65)	15.4	7.7
Facial palsy (n = 49)	14.3	12.2
Spinal cord injury and vascular diseases of the spinal cord (n = 44)	11.4	4.5
Aid to treating malignant diseases with radiation or chemotherapy (n = 47)	14.9	10.6
Carbon monoxide poisoning (n = 10)	10.0	10.0
Interval between clinical symptom start and HBO ₂ therapy start date (d)	<i>P</i> = .018	<i>P</i> = .006
≥30 (n = 224)	8.5	1.8
8-29 (n = 172)	15.7	8.1
≤7 (n = 1213)	9.1	4.0
No. of HBO ₂ treatments	<i>P</i> = .044	<i>P</i> = .24
≥30 (n = 82)	17.1	3.7
11-29 (n = 405)	8.1	2.7
≤10 (n = 1123)	9.7	4.6
Time of HBO ₂ treatments	<i>P</i> = .41	<i>P</i> = .53
Urgently treated (n = 204)	11.3	5.0
Electively treated (n = 1405)	9.5	4.0
Decompression tube to treat intestinal obstruction	<i>P</i> = .041	<i>P</i> = .039
No (n = 956)	11.1	5.0
Yes (n = 653)	8.0	2.9
Smoking history	<i>P</i> = .18	<i>P</i> = .70
No and former (n = 1107)	9.0	4.0
Current (n = 502)	11.2	4.4

Em 2005, foram publicados dois *case-report* por uma equipa de médicos do Hospital de Iowa em que o uso de OTH se revelou eficaz no tratamento de hemorragia digestiva com origem no estômago em doentes submetidos a radioterapia pós-esofagectomia por adenocarcinoma esofágico. Também nestes casos houve um recurso sem sucesso à coagulação endoscópica [42].

Num outro estudo levado a cabo por Marshall *et al* foi elaborado uma série de casos de 65 doentes com lesão rádica do trato gastrointestinal tratada com OTH entre Julho de 1991 e Junho de 2003 num hospital de Seattle. Os doentes receberam inicialmente um ciclo de 30 sessões diárias de 90 minutos com administração de 100% oxigénio a 2,36 atm, recebendo posteriormente mais 6-30 sessões os doentes com sinais de melhoria. No total, 68% dos doentes apresentaram resposta total ou parcial à OTH, sendo a resposta por parte dos doentes com lesão a nível do TGI proximal de 73%. A taxa de resposta dos 53 doentes que sofriam de hemorragia foi 70%. Apesar de a grande maioria da literatura nesta área se focar na proctite rádica, concluiu-se não só a viabilidade da OTH, como a igualdade de resposta de patologia proximal e distal do TGI [13].

Um grupo de médicos do Hospital Universitário de la Princesa, em Madrid, mencionou o uso da OTH como modalidade terapêutica, em conjunto com métodos conservadores (e.g. medidas nutricionais) e endoscópicos (e.g. APC), a utilizar em caso de falência das mesmas, dada a particularidade dos equipamentos necessários e a elevado custo da mesma [2]. Asami *et al* chegaram à mesma conclusão na publicação de um caso clínico onde, à semelhança do caso em estudo, se procedeu a um ciclo de 20 sessões de OTH a 2 atm num doente com gastrite rádica pós-quimioradioterapia por recidiva de tumor esofágico após falência de múltiplas tentativas de coagulação endoscópica com APC, com alta 2 semanas após o início das sessões [43].

Um estudo retrospectivo, realizado em Los Angeles, avaliou a melhoria da sintomatologia inicial em doentes tratados na unidade de oxigénio hiperbárico da UCLA entre Janeiro de 1998 e Agosto de 2003. O total foi de 45 doentes, tendo 37 sido já submetidos a outras terapêuticas sem sucesso. Face à melhoria das queixas por parte de 75% dos 31 doentes com irradiação da cabeça e pescoço, em 100% dos 7 doentes com irradiação pélvica e em 57% dos 7 doentes com irradiação de “outras” áreas, o estudo permitiu concluir a eficácia da OTH no tratamento de lesões radio-induzidas reconhecendo-se, contudo, a pequena dimensão da amostra e falta de poder estatístico para prever os seus resultados a longo prazo [44].

Em 2012, Hampson *et al* realizaram mais um estudo retrospectivo onde reviram os *outcomes* dos doentes tratados entre 2002 e 2010 com OTH por radionecrose de 1 de 6 localizações, num total de 411 doentes. Desse total, o subgrupo de doentes com lesão gastrointestinal (n=73) apresentou um *outcome* positivo em 63% dos casos, suportando a eficácia da OTH nesta condição [45].

Um outro estudo randomizado controlado, realizado por Clarke *et al* com vista a avaliar a utilidade da OTH na proctite rádica, dividiu um grupo de 120 doentes em dois grupos (1: os doentes foram submetidos a OTH a 2 atm; 2: os doentes foram submetidos a ar a 1,1 atm). A OTH levou a melhoria significativa nos doentes do grupo 1 gerando uma redução de risco absoluto de 32% entre os grupos. Outros métodos terapêuticos foram descontinuados e intervenções mais agressivas foram evitadas. Os doentes atribuíram à OTH um importante efeito positivo na sua qualidade de vida face às queixas iniciais, o que serve de suporte ao papel da OTH em doentes com radionecrose dos tecidos moles [46].

A pertinência do tópico levou Irgens *et al* a estudar a qualidade de vida relacionada com saúde de um grupo de 101 doentes com lesão radio-induzida (cabeça e pescoço, TGI ou bexiga) submetidos a OTH. Os dados obtidos para a população em geral revelaram uma tendência para um aumento da qualidade de vida para todas as vertentes analisadas 1 ano após a terapêutica, em particular as vertentes de função física, *role performance*, vitalidade e função social. Contudo, no grupo de doentes com mais de 69 anos de idade, o impacto na qualidade de vida não teve impacto estatístico [47].

Existe também um aumento da evidência científica no sentido do uso da OTH como método profilático de lesões radio-induzidas, ao invés do seu uso no tratamento de lesões já estabelecidas [5, 36, 48, 49].

A vasta literatura existente acerca da aplicação de OTH em lesões radio-induzidas tem motivado, nas últimas duas décadas, a elaboração de revisões sobre o assunto. Em 2002, Feldmeier e Hampson elaboraram uma revisão sistemática onde observaram estudos que relatavam o uso de OTH em lesões radio-induzidas em várias localizações, entre eles 14 publicações sobre a proctite e enterite rádicas, que permitiram conceder ao tratamento em causa uma indicação Iib segundo o sistema da AHA (*fair-to-good evidence provides support*) [50].

Pasquier *et al* realizaram em 2004 uma revisão da literatura desse mesmo tema, publicada entre 1960 e 2004 em revistas *peer review*, e apenas puderam concluir que a OTH podia, com consenso, ser indicada no tratamento de osteoradionecrose mandibular

em conjugação com cirurgia, na cistite hemorrágica refratária a outras terapêuticas e na prevenção da osteoradionecrose após extração dentária, dada a fraca evidência para outras localizações [51].

Também Hoggan e Cameron realizaram uma revisão sistemática em 2014 onde incluíram 41 artigos, 11 dos quais comparavam a OTH com outros regimes terapêuticos, tendo concluído que a OTH seria clinicamente benéfica para doentes com proctite rádica e lesão radio-induzida da cabeça e pescoço [52].

Um ponto transversal a toda a bibliografia consultada referente à aplicação da OTH em lesões radio-induzidas foi a necessidade de existirem mais estudos na área que possam tornar este método mais suportado do ponto de vista científico nas referidas lesões, em particular nas lesões do TGI proximal como estômago e esófago, já que em outras áreas como a proctite rádica, a osteoradionecrose da mandíbula ou a cistite hemorrágica existe um mais vasto estudo científico. A literatura existente parece claramente indicar que existe um benefício no uso da medicina hiperbárica em situações como a descrita no caso clínico em discussão. Contudo, os estudos retrospectivos são sempre baseados num número demasiado escasso de casos e as revisões sistemáticas atingem maioritariamente as suas conclusões sem o suporte científico que seria desejado para tornar a OTH uma terapêutica de primeira linha em lesões radio-induzidas como a gastrite rádica. Ainda assim, o caso em estudo afigura-se como mais um caso de sucesso na área já que a OTH acabou por ser a única terapêutica a revelar eficácia a longo-prazo, após falência de sucessivas tentativas de hemostase endoscópica e uma tentativa de hemostase cirúrgica. É expectável que, com o avanço científico na área, a OTH venha dentro de alguns anos a tornar-se a *gold-standard* das terapêuticas em lesões radio-induzidas.

Bibliografia

1. Coia, L.R., R.J. Myerson, and J.E. Tepper, *Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 1995. **31**(5): p. 1213-36.
2. López Rodríguez, M., M. Martín Martín, L. Cerezo Padellano, A. Marín Palomo, and Y. Ibáñez Puebla, *Gastrointestinal toxicity associated to radiation therapy*. Clinical and Translational Oncology, 2010. **12**(8): p. 554-561.
3. Harb, A.H., C. Abou Fadel, and A.I. Sharara, *Radiation enteritis*. Current Gastroenterology Reports, 2014. **16**(5): p. 383.
4. Zhu, Y., J. Zhou, and G. Tao, *Molecular aspects of chronic radiation enteritis*. Clinical and Investigative Medicine. Medecine Clinique et Experimentale, 2011. **34**(3): p. E119-24.
5. Feldmeier, J.J., I. Jelen, D.A. Davolt, P.T. Valente, M.L. Meltz, and R. Alecu, *Hyperbaric oxygen as a prophylaxis for radiation-induced delayed enteropathy*. Radiotherapy and Oncology, 1995. **35**(2): p. 138-44.
6. Chon, Y.E., J. Seong, B.K. Kim, J. Cha, S.U. Kim, J.Y. Park, S.H. Ahn, K.H. Han, C.Y. Chon, S.K. Shin, and Y. Kim do, *Gastroduodenal complications after concurrent chemoradiation therapy in patients with hepatocellular carcinoma: endoscopic findings and risk factors*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2011. **81**(5): p. 1343-51.
7. Stolte, M. and A. Meining, *The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment*. Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2001. **15**(9): p. 591-8.
8. Abrunhosa-Branquinho, A., P. Barata, E. Vitorino, E. Oliveira, L. Bujor, and M. Jorge, *A case of post-radiotherapy gastritis: radiation does not explain everything*. Case Reports in Oncology, 2015. **8**(1): p. 9-14.
9. Emami, B., J. Lyman, A. Brown, L. Coia, M. Goitein, J.E. Munzenrider, B. Shank, L.J. Solin, and M. Wesson, *Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 1991. **21**(1): p. 109-22.
10. Kavanagh, B.D., C.C. Pan, L.A. Dawson, S.K. Das, X.A. Li, R.K. Ten Haken, and M. Miften, *Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2010. **76**(3 Suppl): p. S101-7.
11. Sell, A. and T.S. Jensen, *Acute gastric ulcers induced by radiation*. Acta Radiologica: Therapy, Physics, Biology, 1966. **4**(4): p. 289-97.
12. Walsh, D., *Deep Tissue Traumatism from Roentgen Ray Exposure*. British Medical Journal, 1897. **2**(1909): p. 272-3.
13. Marshall, G.T., R.C. Thirlby, J.E. Bredfeldt, and N.B. Hampson, *Treatment of gastrointestinal radiation injury with hyperbaric oxygen*. Undersea and Hyperbaric Medicine, 2007. **34**(1): p. 35-42.
14. Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva; *Recomendações para o tratamento de doentes com hemorragia digestiva alta de causa não varicosa*; www.sped.pt, 2010.
15. Barkun, A.N., M. Bardou, E.J. Kuipers, J. Sung, R.H. Hunt, M. Martel, and P. Sinclair, *International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding*. Annals of Internal Medicine, 2010. **152**(2): p. 101-13.

16. Zinicola, R., M.D. Rutter, G. Falasco, J.C. Brooker, V. Cennamo, S. Contini, and B.P. Saunders, *Haemorrhagic radiation proctitis: endoscopic severity may be useful to guide therapy*. International Journal of Colorectal Disease, 2003. **18**(5): p. 439-44.
17. European Committee for Hyperbaric Medicine, *5th Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: Hyperbaric Oxygen in the treatment of radio/induced lesions in normal tissues*; 2001 Outubro 19-20; Lisboa, Portugal.
18. Andreyev, H.J.N., S.E. Davidson, C. Gillespie, W.H. Allum, and E. Swarbrick, *Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer*. Gut, 2011.
19. Kwak, H.-W., W.J. Lee, S.M. Woo, B.H. Kim, J.-W. Park, C.-M. Kim, T.H. Kim, S.-S. Han, S.H. Kim, S.-J. Park, and M.C. Kook, *Efficacy of argon plasma coagulation in the treatment of radiation-induced hemorrhagic gastroduodenal vascular ectasia*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2014. **49**(2): p. 238-245.
20. Alvaro-Villegas, J.C., S. Sobrino-Cossio, L.C. Tenorio-Tellez, J.G. de la Mora-Levy, A. Hernandez-Guerrero, J.O. Alonso-Larraga, and T. Vela-Chavez, *Argon plasma coagulation and hyperbaric oxygen therapy in chronic radiation proctopathy, effectiveness and impact on tissue toxicity*. Revista Española de Enfermedades Digestivas, 2011. **103**(11): p. 576-81.
21. European Committee for Hyperbaric Medicine, *7th Consensus Conference on Hyperbaric Medicine*; 2004 Dezembro 3-4; Lisboa, Portugal.
22. Mortensen, C.R., *Hyperbaric oxygen therapy*. Current Anaesthesia and Critical Care, 2008. **19**(5-6): p. 333-337.
23. Behnke, A.R., L.A. Shaw, A.C. Messer, R.M. Thomson, and E.P. Motley, *The circulatory and respiratory disturbances of acute compressed-air illness and the administration of oxygen as a therapeutic measure*. American Journal of Physiology -- Legacy Content, 1936. **114**(3): p. 526-533.
24. Jain, K.K., *Textbook of Hyperbaric Medicine - Chapter 1: History of Hyperbaric Medicine*. 2009: Hogrefe Publishing.
25. Jain, K.K., *Textbook of Hyperbaric Medicine - Chapter 2: Physical, Physiological and Biochemical Aspects of Hyperbaric Medicine*. 2009: Hogrefe Publishing.
26. Thom, S.R., *Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy*. Plastic and Reconstructive Surgery, 2011. **127** Suppl 1: p. 131s-141s.
27. Goldstein, L.J., K.A. Gallagher, S.M. Bauer, R.J. Bauer, V. Baireddy, Z.J. Liu, D.G. Buerk, S.R. Thom, and O.C. Velazquez, *Endothelial progenitor cell release into circulation is triggered by hyperoxia-induced increases in bone marrow nitric oxide*. Stem Cells, 2006. **24**(10): p. 2309-18.
28. Gu, G.J., Y.P. Li, Z.Y. Peng, J.J. Xu, Z.M. Kang, W.G. Xu, H.Y. Tao, R.P. Ostrowski, J.H. Zhang, and X.J. Sun, *Mechanism of ischemic tolerance induced by hyperbaric oxygen preconditioning involves upregulation of hypoxia-inducible factor-1alpha and erythropoietin in rats*. Journal of Applied Physiology, 2008. **104**(4): p. 1185-91.
29. Feldmeier, J.J., *Hyperbaric oxygen for radiation injury: is it indicated?* Current Oncology (Toronto, Ont.), 2011. **18**(5): p. 211-2.
30. Welsh, S.J., W.T. Bellamy, M.M. Briehl, and G. Powis, *The redox protein thioredoxin-1 (Trx-1) increases hypoxia-inducible factor 1alpha protein expression: Trx-1 overexpression results in increased vascular endothelial*

- growth factor production and enhanced tumor angiogenesis.* Cancer Research, 2002. **62**(17): p. 5089-95.
31. Milovanova, T.N., V.M. Bhopale, E.M. Sorokina, J.S. Moore, T.K. Hunt, M. Hauer-Jensen, O.C. Velazquez, and S.R. Thom, *Hyperbaric oxygen stimulates vasculogenic stem cell growth and differentiation in vivo.* Journal of Applied Physiology, 2009. **106**(2): p. 711-28.
 32. Svalestad, J., E. Thorsen, G. Vaagbo, and S. Hellem, *Effect of hyperbaric oxygen treatment on oxygen tension and vascular capacity in irradiated skin and mucosa.* International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2014. **43**(1): p. 107-12.
 33. Ueno, T., T. Omi, E. Uchida, H. Yokota, and S. Kawana, *Evaluation of hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds.* J Nippon Med Sch, 2014. **81**(1): p. 4-11.
 34. Jain, K.K., *Textbook of Hyperbaric Medicine - Chapter 7: Hyperbaric Chambers: Equipment, Technique and Safety.* 2009: Hogrefe Publishing.
 35. Anderson, D.W., *Using hyperbaric oxygen therapy to heal radiation wounds.* Nursing2014, 2003. **33**(9): p. 50-53.
 36. Ashamalla, H.L., K. Hardy, and J.W. Goldwein, *Hyperbaric Oxygen Therapy for Radiation Necrosis.*
 37. Jain, K.K., *Textbook of Hyperbaric Medicine - Chapter 8: Indications, Contraindications and Complications of HBO Therapy.* 2009: Hogrefe Publishing.
 38. Ambiru, S., N. Furuyama, M. Aono, H. Otsuka, T. Suzuki, and M. Miyazaki, *Analysis of risk factors associated with complications of hyperbaric oxygen therapy.* Journal of Critical Care, 2008. **23**(3): p. 295-300.
 39. Plafki, C., P. Peters, M. Almeling, W. Welslau, and R. Busch, *Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy.* Aviation Space and Environmental Medicine, 2000. **71**(2): p. 119-24.
 40. Feldmeier, J., U. Carl, K. Hartmann, and P. Sminia, *Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy?* Undersea and Hyperbaric Medicine, 2003. **30**(1): p. 1-18.
 41. Hary, G.B. and E.G. Mainous, *The treatment of radiation necrosis with hyperbaric oxygen (OHP).* Cancer, 1976. **37**(6): p. 2580-2585.
 42. Kernstine, K.H., J.E. Greensmith, F.C. Johlin, G.F. Funk, D.T. De Armond, T.L. Van Natta, and D.J. Berg, *Hyperbaric Oxygen Treatment of Hemorrhagic Radiation-Induced Gastritis After Esophagectomy.* The Annals of Thoracic Surgery, 2005. **80**(3): p. 1115-1117.
 43. Asaumi, Y., T. Miyanaga, M. Matsunaga, K. Sawada, Y. Hashizume, and Y. Tamamura, *Hyperbaric oxygen therapy for bleeding due to gastritis induced by chemoradiotherapy for regional recurrence of esophageal cancer post-radical esophagectomy.* Esophagus, 2015. **12**(3): p. 286-289.
 44. Bui, Q.C., M. Lieber, H.R. Withers, K. Corson, M. van Rijnsoever, and H. Elsaleh, *The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects.* International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2004. **60**(3): p. 871-8.
 45. Hampson, N.B., J.R. Holm, C.E. Wreford-Brown, and J. Feldmeier, *Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury.* Cancer, 2012. **118**(15): p. 3860-8.
 46. Clarke, R.E., L.M. Tenorio, J.R. Hussey, A.S. Toklu, D.L. Cone, J.G. Hinojosa, S.P. Desai, L. Dominguez Parra, S.D. Rodrigues, R.J. Long, and M.B. Walker,

- Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up.* International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2008. **72**(1): p. 134-143.
47. Irgens, A., G. Vaagbo, and L. Aanderud, *Quality of life--the effect of hyperbaric oxygen treatment on radiation injury.* Undersea and Hyperbaric Medicine, 2013. **40**(6): p. 479-85.
 48. Feldmeier, J.J., *Hyperbaric oxygen therapy and delayed radiation injuries (soft tissue and bony necrosis): 2012 update.* Undersea and Hyperbaric Medicine, 2012. **39**(6): p. 1121-39.
 49. Ogawa, K., K. Kohshi, S. Ishiuchi, M. Matsushita, N. Yoshimi, and S. Murayama, *Old but new methods in radiation oncology: hyperbaric oxygen therapy.* International Journal of Clinical Oncology, 2013. **18**(3): p. 364-70.
 50. Feldmeier, J.J. and N.B. Hampson, *A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach.* Undersea and Hyperbaric Medicine, 2002. **29**(1): p. 4-30.
 51. Pasquier, D., T. Hoelscher, J. Schmutz, S. Dische, D. Mathieu, M. Baumann, and E. Lartigau, *Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: a literature review.* Radiotherapy and Oncology, 2004. **72**(1): p. 1-13.
 52. Hoggan, B.L. and A.L. Cameron, *Systematic review of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of non-neurological soft tissue radiation-related injuries.* Supportive Care in Cancer, 2014. **22**(6): p. 1715-26.