

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina



ESCOLA NAVAL



# Oxigenoterapia Hiperbárica na Oclusão da Artéria Central da Retina

Jorge Humberto Lima Figueiredo Oliveira

Orientador

Dr. Diogo Josué Costa Cabeleira Silva Cavalheiro

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em  
Medicina Hiperbárica e Subaquática

Abril 2024

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA

ESCOLA NAVAL



# Oxigenoterapia Hiperbárica na Oclusão da Artéria Central da Retina

Jorge Humberto Lima Figueiredo Oliveira

Orientador

Dr. Diogo Josué Costa Cabeleira Silva Cavalheiro

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em  
Medicina Hiperbárica e Subaquática

Abril 2024

**A impressão desta dissertação foi aprovada pelo  
Conselho Científico da Faculdade de Medicina de  
Lisboa em reunião de 20 de Março de 2018**

Este trabalho foi escrito segundo as normas do antigo acordo ortográfico.

## **Agradecimentos:**

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao meu orientador, Dr. Diogo Cavalheiro, pelo seu apoio, paciência e disponibilidade durante esta longa jornada.

À Dra. Nilza Gonçalves pela ajuda na análise estatística dos dados do estudo.

À Dra. Carla Amaro e a todos os que todas as semanas trabalham comigo no Centro de Medicina Subaquática e Hiperbárica do Hospital das Forças Armadas, permitindo dar continuidade ao percurso que se iniciou com este curso de mestrado.

À minha mulher e ao meu filho, pelo apoio diário, nomeadamente nos períodos de ausência para a elaboração deste trabalho.

## Resumo

A oclusão da artéria central da retina é uma patologia oftalmológica pouco frequente, mas com grande impacto na morbidade dos indivíduos. A história natural da doença implica, muito frequentemente, uma redução severa e irreversível da acuidade visual ou a mesmo amaurose do olho afetado. As abordagens terapêuticas clássicas são escassas e muito limitadas, por serem pouco eficazes. Dirigem-se, exclusivamente, a uma tentativa de eliminação ou mobilização do obstáculo arterial conducente à doença. A oxigenoterapia hiperbárica é uma modalidade terapêutica que teve a sua origem no tratamento do síndrome descompressivo agudo dos mergulhadores. Todavia, e ao longo das últimas décadas, tem-se afirmado como uma opção a considerar em várias patologias, muitas das quais com elevados graus de evidência. A oclusão da artéria central da retina é uma das patologias que, de acordo com a literatura disponível e de acordo com o racional fisiopatológico, parece beneficiar da oxigenoterapia hiperbárica. Uma hiperoxigenação hiperbárica do sangue coroídeo permitirá a difusão de oxigénio para a retina subjacente e, assim, preservar os fotorreceptores retinianos até à eliminação definitiva do obstáculo arterial. O presente trabalho pretende rever os resultados terapêuticos de 37 doentes com oclusão da artéria central da retina, referenciados ao Centro de Medicina Subaquática e Hiperbárica (CMSH) do Hospital das Forças Armadas entre 2009 e 2017, submetidos a protocolo de oxigenoterapia hiperbárica. Os resultados mostram uma melhoria da acuidade visual com o tratamento instituído e, acima de tudo, uma franca melhoria do prognóstico face à história natural da doença.

Palavras-chave: oxigenoterapia hiperbárica, oclusão da artéria central da retina, acuidade visual, coroídeia

## **Abstract**

Central retinal artery occlusion is an infrequent ophthalmological condition but with a major impact on the morbidity of individuals. The natural history of the disease very often involves a severe and irreversible reduction in visual acuity or even amaurosis of the affected eye. Classic therapeutic approaches are scarce and very limited, as they are not very effective. They are aimed exclusively at an attempt to eliminate or mobilize the arterial obstacle that causes the disease. Hyperbaric oxygen therapy is a therapeutic modality that had its origins in the treatment of acute decompression syndrome in divers. However, over the last few decades, it has established itself as an option to consider in various pathologies, many of which have high levels of evidence. Central retinal artery occlusion is one of the pathologies that, according to the available literature and according to the pathophysiological rationale, seems to benefit from hyperbaric oxygen therapy. Hyperbaric hyperoxygenation of the choroidal blood will allow the diffusion of oxygen to the underlying retina and thus preserve the retinal photoreceptors until the definitive elimination of the arterial obstacle. The present work aims to review the therapeutic results of 37 patients with central retinal artery occlusion, referred to the Center for Underwater and Hyperbaric Medicine of the Portuguese Armed Forces Hospital between 2009 and 2017, undergoing a hyperbaric oxygen therapy protocol. The results show an improvement in visual acuity with the treatment and, above all, a clear improvement in the prognosis given the natural history of the disease.

Keywords: hyperbaric oxygen therapy, central retinal artery occlusion, visual acuity, choroid

## Lista de Abreviaturas

ATA - Atmosferas Absolutas

CMSH - Centro de Medicina Subaquática e Hiperbárica

ECHM – *European Comittee for Hyperbaric Medicine*

EUBS - *European Underwater Baromedical Society*

HBOT - Oxigenoterapia Hiperbárica

HFAR - Hospital das Forças Armadas

OACR - Oclusão da Artéria Central da Retina

UHMS - *Undersea and Hyperbaric Medical Society*

VA - Acuidade Visual

# Índice

<b><i>Introdução</i></b> .....	<b>1</b>
A oclusão da artéria central da retina .....	1
Oxigenoterapia hiperbárica – da perspectiva histórica às bases fisiológicas.....	3
Conceitos e dispositivos em medicina hiperbárica .....	6
Indicações terapêuticas .....	8
Efeitos adversos e contra-indicações .....	10
A oxigenoterapia hiperbárica na oclusão da artéria central da retina .....	12
<b><i>Estudo Clínico</i></b> .....	<b>14</b>
Objectivo do Estudo .....	14
Metodologia do Estudo.....	14
Protocolo terapêutico.....	14
Metodologia Estatística .....	15
Resultados .....	16
<b><i>Discussão</i></b> .....	<b>21</b>
<b><i>Referências bibliográficas</i></b> .....	<b>24</b>

# Introdução

## A oclusão da artéria central da retina

A Acuidade Visual (AV) é a capacidade discriminativa das formas dos objectos no ambiente, sendo habitualmente medida com estímulos visuais impressos ou projectados (Bowling, 2016). Para que exista uma boa AV, é fundamental que os meios ópticos do globo ocular sejam transparentes, a imagem esteja correctamente focada na retina, a via visual aferente esteja íntegra, e o córtex visual interprete adequadamente os sinais recebidos. A medição da AV é um teste sensível da integridade do sistema visual e cumpre todos os critérios padrão de um bom teste de triagem: tem um custo/risco mínimo para o paciente, pode ser executada rápida e facilmente com pouco treino do examinador, tem o potencial de detectar alterações nos referidos níveis, sendo que muitas dessas alterações são passíveis de tratamento (Bowling, 2016).

A acuidade visual é medida, na prática clínica, através da utilização de uma escala de optotipos (letras, números ou figuras) que o doente deverá conseguir identificar. Diferentes tamanhos de optotipos correspondem a diferentes acuidades visuais: quanto menor a dimensão do optotipo observado, maior a acuidade visual. É comum, em Portugal, utilizar-se a Tabela de Snellen para esta avaliação. É feito o teste a um olho de cada vez (com oclusão do contralateral). Quando a AV do doente é muito baixa e o doente não consegue ver a última linha da tabela de optotipos, é pedido ao doente para contar dedos a distâncias progressivamente mais curtas. Se o doente não consegue contar dedos, testa-se a percepção de movimentos da mão e, no limite, a percepção luminosa (Walker et al., 1990). As AV semiquantitativas de “conta dedos” e de “movimentos de mão” podem ser convertidas em valores de escala decimal, sendo consensual utilizar o valor 0,014 para “conta dedos” e 0,005 para “movimentos de mão” (Schulze-Bonsel et al., 2006), de modo a permitir uma melhor comparação de AV.

A Oclusão da Artéria Central da Retina (OACR) foi caracterizada pela primeira vez em 1859 por von Graefes. É uma situação análoga a um acidente vascular cerebral, que ocorre no olho (retina), sendo uma emergência oftalmológica. Esta condição é relativamente rara e conduz a uma perda súbita e indolor de visão, estando habitualmente associada a um prognóstico reservado. A incidência estimada da OACR é de 1 para 100.000 pessoas (Rumelt et al., 1999). No curso natural da doença, menos de 1/6 dos doentes recuperam alguma AV, e cerca de 80% dos doentes ficam com uma acuidade visual de “conta dedos” ou inferior (Augsburger & Magargal, 1980; Brown & Magargal, 1982; Hayreh & Zimmerman, 2007). Esta redução da AV aumenta o risco de quedas, aumenta a dependência e, caso exista um comprometimento do olho contralateral, pode levar à institucionalização dos doentes (Vu et al., 2005).

A retina é o tecido com maior consumo relativo de oxigénio do corpo humano (13ml/100g/min) sendo, portanto, muito sensível à isquémia (Hertzog et al., 1992). Em estudos animais foi possível reverter a isquémia total (anoxia) da retina com a reoxigenação da mesma nos primeiros 97 minutos (Hayreh et al., 1980). No olho humano não se conhece, com este grau de precisão o período de tempo a partir do qual

ocorre lesão anóxica irreversível da retina. Alguns autores sugerem a presença de lesões permanentes após 6-6,5 horas de oclusão, mas a grande variabilidade entre doentes no grau e etiologia da oclusão torna este intervalo de tempo pouco fidedigno (Landa et al., 2004).

Ao longo dos anos foram sugeridas diversas modalidades terapêuticas “clássicas” para o tratamento da oclusão da artéria central da retina: fármacos para reduzir a pressão intraocular (diuréticos osmóticos), paracentese da câmara anterior, massagem/compressão do globo ocular, fármacos antiagregantes plaquetares, vasodilatadores, entre outros (Duker & Brown, 1988; Stone et al., 1977). Todas estas modalidades terapêuticas estão dirigidas à dissolução ou mobilização do obstáculo arterial, mas têm uma eficácia limitada (Hayreh & Zimmerman, 2005).

Mais recentemente, foi proposta a fibrinólise intra-arterial para o tratamento da OACR. Contudo, um ensaio clínico multicêntrico, prospectivo e randomizado – *European Assessment Group for Lysis in the Eye, EAGLE* – não conseguiu demonstrar maior eficácia quando comparado com as terapêuticas “clássicas” conservadoras e apresentava um aumento significativo da taxa de reacções adversas/iatrogénicas (37%) (Schumacher et al., 2010).

## **Oxigenoterapia hiperbárica – da perspectiva histórica às bases fisiológicas**

A origem e a implementação da medicina hiperbárica são indissociáveis da história da medicina subaquática. Na busca de desvendar os mistérios do fundo do oceano, os mergulhadores sofreram efeitos físicos adversos que levaram à investigação e ao conhecimento atual da medicina hiperbárica (Jain, 2017).

Os avanços no conhecimento das leis da física e o maior conhecimento dos mecanismos fisiológicos da respiração de oxigénio a pressões superiores à pressão atmosférica permitiram o desenvolvimento da Medicina Hiperbárica

Embora não haja uma data exacta, acredita-se que a origem da prática do mergulho subaquático seja anterior a 4500 A.C. (Desola, 2000).

Em 1690, Edmund Halley desenvolveu um sistema que permitia mergulhar no interior de um objeto em forma de sino, alimentado com ar através de um tubo de cabedal.

Em 1845, foram descritas manifestações clínicas da doença descompressiva em trabalhadores de minas de carvão. Apenas cerca de uma década depois, Pol e Watelle verificaram que o hiperbarismo revertia estes sintomas e propuseram terapêutica para este tipo de patologia.

Em 1877, Paul Bert, em *“La Pression Barométrique, Recherches de Physiologie Expérimentale”*, estabeleceu uma correlação directa entre a formação de bolhas de azoto no organismo humano como consequência de descompressão inadequada, após a inalação de ar em ambientes com elevadas pressões (doença de descompressão). Propôs a utilidade da oxigenoterapia no tratamento destes casos, e descobriu a toxicidade do oxigénio sobre o sistema nervoso central, quando inalado no seu estado puro a elevadas pressões ambientes, desencadeando convulsões (Albuquerque e Sousa, 2007).

Este trabalho, juntamente com as leis que regem o comportamento físico dos gases perfeitos (lei de Boyle-Mariotte, lei de Charles e de Gay-Lussac, lei de Dalton, lei de Henry), foram essenciais à elaboração do princípio fisiológico que estipula que “o efeito de um gás sobre o organismo humano depende da sua pressão parcial”, o qual viria a constituir um dos fundamentos científicos da medicina hiperbárica (Mathieu, 2006).

A descoberta da toxicidade do oxigénio hiperbárico sobre o organismo humano adiou o início deste tipo de tratamento e levou a que fossem realizados em valores de pressões mais controlados e com duração mais limitada, de modo a evitar os efeitos tóxicos da hiperóxia (Albuquerque e Sousa, 2007).

Em 1889, o engenheiro inglês E. W. Moir, supervisor na construção de túneis ferroviários sob o rio Hudson, em Nova York, utilizou uma câmara hiperbárica onde pressurizava e despressurizava gradualmente os operários com sintomas de doença descompressiva, reduzindo a mortalidade de 25% para 1,6%.

O crescente interesse da medicina militar pela fisiopatologia relacionada com a inalação de ar comprimido, hiperpressurizado, no decurso da prática de actividades operacionais em meio subaquático foi essencial para a desmistificação e implementação da HBOT.

Em 1917, Drager construiu uma câmara estanque destinada ao tratamento da doença de descompressão através da inalação de oxigénio hiperbárico que, no entanto, só foi passado à prática por Behnke e Shaw em 1937.

Em meados do século XX, o cirurgião cardíaco holandês Ite Boerema (1902-1978) demonstrou experimentalmente que porcos com anemia extrema, quase totalmente desprovidos de eritrócitos, conseguiam sobreviver durante 45 minutos, inalando oxigénio em ambiente hiperbárico, provando que a HBOT aumenta da capacidade de transporte de oxigénio no sangue e da oxigenação tecidual à custa de uma maior quantidade deste gás dissolvido no plasma. Aplicou este princípio numa cirurgia cardíaca pediátrica, com o intuito de permitir o prolongamento dos tempos de clampagem cirúrgicos (BOEREMA et al., 1960). Tinha início, assim, a utilização terapêutica da oxigenoterapia hiperbárica em indicações que não a síndrome descompressiva aguda.

Seguiram-se Brummelkamp, em 1961, no tratamento das infecções necrotisantes graves dos tecidos moles (particularmente das mionecroses clostrídicas, ou gangrenas gasosas), e Smith e Sharp, em 1962, na Escócia, nas intoxicações por monóxido de carbono.

Estes trabalhos foram essenciais para a formação do conceito da oxigenoterapia hiperbárica e na compreensão do comportamento do oxigénio hiperbárico como um fármaco multifacetado, com propriedades anti-isquémicas, anti-hipóxicas, anti-edematosas, pró-cicatrizantes e anti-infecciosas.

A necessidade de regulamentar a utilização da HBOT, promover investigação básica e clínica, bem como contribuir para uma maior divulgação dos conhecimentos nesta área levou à criação de várias sociedades científicas a nível internacional:

1965 – Na Europa a *European Undersea Biomedical Society* (desde 1993 designada por *European Underwater Baromedical Society* - EUBS)

1967 – Nos Estados Unidos da América a *Undersea Medical Society* (desde 1986 designada por *Undersea and Hyperbaric Medical Society* – UHMS)

1991 - European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM)

Em Portugal, a Medicina Hiperbárica está indissociavelmente ligada aos mergulhadores da Marinha de Guerra Portuguesa. A utilização de câmaras hiperbáricas para o tratamento de síndrome descompressiva aguda em mergulhadores remonta aos anos 60 do século passado. Com a perceção científica internacional da aplicabilidade da HBOT a outras patologias, cresceu o interesse dos médicos navais portugueses naquela modalidade terapêutica (Albuquerque e Sousa, 2004, 2007).

Em 1989, foi criado o serviço (depois Unidade) de Medicina Hiperbárica do extinto Hospital de Marinha, no Campo de Santa Clara (Lisboa). O investimento realizado em câmaras hiperbáricas de maior capacidade e modernidade acompanhou a crescente referência de doentes a partir da sociedade civil, principalmente a partir do Serviço Nacional de Saúde. Após o encerramento do Hospital de Marinha, no decurso de uma reforma da Saúde Militar, o Centro de Medicina Subaquática e Hiperbárica (CMSH) herdou a capacidade hiperbárica instalada e os recursos humanos afetados.

Em 2015, o CMSH foi transferido para novas instalações situadas no Campus de Saúde Militar, no Lumiar e, posteriormente, integrado no Hospital das Forças Armadas (HFAR) onde permanece.

## Conceitos e dispositivos em medicina hiperbárica

A Oxigenoterapia Hiperbárica é uma modalidade terapêutica na qual o doente inala oxigénio com uma fração inspirada de 100%, num ambiente com uma pressão superior à do nível médio das águas do mar. Todas as indicações terapêuticas para oxigenoterapia hiperbárica defendidas pela *European Underwater and Baromedical Society* ou pela *Undersea and Hyperbaric Medical Society* implicam uma pressurização igual ou superior a 2 atm (Mathieu et al., 2017).

As leis que regem o comportamento físico dos gases, designadamente a Lei de Boyle e Mariotte, a Lei de Dalton e a Lei de Henry estão na base dos efeitos fisiológicos da HBOT(Mathieu, 2006).

Segundo a Lei de Boyle – Mariotte, para uma quantidade fixa de um gás perfeito mantido a uma temperatura constante, a pressão e o volume são inversamente proporcionais:  $P_1V_1=P_2V_2$ , T constante. Como veremos, esta lei explica parte do efeito terapêutico da HBOT nos síndromes descompressivos agudos – redução das bolhas de azoto que causam a sintomatologia (Jain, 2017).

A Lei de Henry define que a solubilidade de um gás é diretamente proporcional à pressão a que está sujeito:  $\alpha \times P/C = constante$ , T constante. De acordo com a Lei de Dalton: "*Numa mistura gasosa, a pressão de cada componente é independente da pressão dos demais, a pressão total (P) é igual à soma das pressões parciais dos componentes*":  $P_{total} = p_1 + p_2 + \dots + p_n$  (onde  $p_1$ ,  $p_2$  e  $p_n$  representam as pressões parciais de cada elemento)(Jain, 2017).

A elevação da pressão ambiente promove a redução do volume e do diâmetro das bolhas de gás inerte contidas no organismo humano (lei de Boyle), promove a sua dissolução pela criação de gradientes de pressão que promovem a difusão do gás inerte do interior dos êmbolos gasosos para os tecidos circundantes, e o aumento da quantidade de oxigénio molecular dissolvido no plasma (lei de Henry).

A inalação de oxigénio puro em ambiente hiperbárico eleva as pressões parciais do oxigénio alveolar (lei de Dalton), aumentando a difusão de moléculas deste gás para o sangue capilar pulmonar (lei de Henry), saturando rapidamente a hemoglobina eritrocitária. Ultrapassado o ponto de saturação da hemoglobina arterial, as moléculas de oxigénio passam a ser transportadas diretamente pelo plasma até que se atinja o estado de saturação dos capilares pulmonares em oxigénio(Mathieu, 2006).

Desta forma, com a inalação de oxigénio puro a uma pressão ambiente de três atmosferas, a quantidade de oxigénio molecular dissolvido no plasma aumenta de 0,285% para cerca de 6% do volume plasmático total, a que correspondem tensões arteriais de cerca de 2 000 mmHg (cerca de 20 vezes superiores às que se obtêm com inalação de ar ambiente ao nível do mar). Este oxigénio pode assim difundir-se para territórios inacessíveis à hemoglobina eritrocitária, com utilidade particular em situações que cursam com hipóxia ao nível dos tecidos, seja ela de causa anémica, citotóxica ou isquémica(Albuquerque e Sousa, 2007).

A HBOT causa ainda uma vasoconstrição hiperóxica, não hipoxemiante, selectiva, com predomínio ao nível dos tecidos sãos, com atenuação do edema e redistribuição da

volémia periférica a favor dos tecidos hipóxicos (efeito “Robin Hood”). Este mecanismo acentua os efeitos anti-isquémicos e anti-hipóxicos ao nível das extremidades.

O aumento de oxigénio molecular ao nível das lesões hipóxicas promove a cicatrização, (pelo aumento quantitativo e qualitativo do colagénio fibroblástico, depositado ao nível da matriz extracelular de tecido conjuntivo, estimulação da angiogénese local, e da reepitelização) e combate a infecção local (pelo aumento da actividade fagocitária das bactérias e da sua lise ao nível dos granulócitos polimorfonucleares neutrófilos, sinergismo em relação a certos antibióticos, efeito bacteriostático e bactericida, este último em anaeróbios estrictos)(Desola, 2000).

Os tratamentos de HBOT são realizados no interior de câmaras hiperbáricas. Estas são compartimentos estanques, habitualmente cilíndricos (para uma distribuição das pressões sobre a sua superfície interna mais uniforme), construídos com materiais resistentes a elevadas pressões, classificadas como dispositivos médicos tipo IIB (directiva 93/42 CCE de 14 de Junho de 1993, relativa a dispositivos médicos), destinados ao tratamento de doenças e investigação.

Genericamente, poderemos classificar as câmaras hiperbáricas em multi-lugar ou mono-lugar.

As câmaras hiperbáricas multi-lugar são recipientes pressurizados com ar comprimido, onde os doentes inalam oxigénio a uma fracção de 100% através de máscaras faciais ou tendas cefálicas. No interior da câmara, juntamente com os doentes, permanece um enfermeiro que assegura a prestação dos cuidados de saúde imediatos ao doente, que possam vir a revelar-se necessários no decurso da sessão.

As câmaras mono-lugar são, na sua maioria, um tubo de acrílico onde o doente permanece deitado em decúbito dorsal. O interior destas câmaras é pressurizado com oxigénio, o que obvia a necessidade de utilização de máscaras faciais. A principal vantagem deste tipo de câmara é permitir a realização de tratamentos mais individualizados. A pressurização integral com oxigénio puro aumenta drasticamente o risco de incêndio/explosão. Por outro lado, nestas câmaras o doente permanece sozinho, o que dificulta o apoio médico em caso de necessidade.

## Indicações terapêuticas

Em abril de 2016 realizou-se a décima Conferência Europeia sobre Medicina Hiperbárica, onde se reuniram médicos hiperbaristas provenientes de todo o mundo com o objectivo de, com base na revisão da literatura existente, rever as principais patologias com indicação para a realização de HBOT e, conseqüentemente, permitir uma prática de medicina baseada na evidência.

Daquele encontro resultaram duas escalas que, conjugadas, permitem avaliar cada uma das indicações quanto à evidência e recomendação (Mathieu et al., 2017):

### **- Quanto ao nível de recomendação (baseado no consenso):**

- Nível 1: “Recomendação forte” = “Recomenda-se” – este é considerado apropriado pela larga maioria dos especialistas, sem grande desacordo.
- Nível 2: “Recomendação fraca” = “Sugere-se” – é considerado apropriado pela maioria dos especialistas, mas há algum grau de desacordo por parte de alguns deles.
- Nível 3: “Recomendação neutra” = “Seria razoável ponderar” – Pode ser considerado apropriado no contexto certo.
- Não é recomendado: não houve consenso entre os especialistas.

### **- Baseada no grau de evidência científica encontrada na literatura (baseado no sistema de GRADE):**

- Grau A: Elevado nível de evidência
- Grau B: Moderado nível de evidência
- Grau C: Baixo nível de evidência
- Grau D: Nível de evidência muito baixo

PATOLOGIA	Grau de evidência
<b>Recomendações tipo I</b>	
Intoxicação por Monóxido de Carbono	B
Surdez Súbita	B
Prevenção da Osteoradionecrose após extração dentária	B
Osteoradionecrose da Mandíbula	B
Radionecrose de tecidos moles (cistite, proctite)	B
Doença de Descompressão	C
Fraturas Expostas com Síndrome de Esmagamento	B
Infeções Bacterianas por (celulite, fascíte necrotizante)	C
Embolia Gasosa	C

<b>Recomendações tipo II</b>	
Lesão de Pé Diabético	B
Necrose da Cabeça do Fémur	B
Retalho/enxerto de pele ou musculo-cutâneo comprometido	C
Osteoradionecrose não-mandibular	C
Lesões radio-induzidas que não proctite ou cistite	C
Oclusão da Artéria Central da Retina	C
Queimaduras 2º grau > 20% da superfície corporal	C
Síndrome de Esmagamento sem fratura	C
Pneumatosis cystoides intestinalis	C
Neuroblastoma estadio IV	C
Úlcera Isquémica	C
<b>Recomendação tipo III</b>	
Lesão cerebral (TCE agudo/crónico; AVC crónico; encefalopatia pós-anóxica em doentes selecionados)	C
Lesão da Laringe radio-induzida	C
Lesão do SNC radio-induzida	C
Síndrome de reperfusão pós-procedimento vascular	C
Feridas selecionadas de difícil cicatrização secundária a processos inflamatórios	C
Anemia Falciforme	C
Cistite Intersticial	C

Tabela 1- Indicações terapêuticas da HBOT

## **Efeitos adversos e contra-indicações**

A HBOT não é um tratamento inócuo, podendo existir efeitos secundários associados às variações de pressão (nomeadamente barotraumatismos), associados à toxicidade pelo oxigénio (nomeadamente a nível pulmonar ou do sistema nervoso central), ou associados ao ambiente hiperbárico (nomeadamente risco de incêndios ou deflagrações) (Jain, 2017; Mathieu, 2006):

- Efeitos hemodinâmicos centrais:
  - Bradicardia - frequência cardíaca reduz cerca de 9%;
  - Aumento da Resistência Vascular Periférica - vasoconstrição e aumento em cerca de 11% da Pressão Arterial;
  - Diminuição do Débito Cardíaco – Relacionado com a diminuição da frequência cardíaca.
- Toxicidade pelo oxigénio:
  - Ocular - stress oxidativo, redução da visão periférica; miopia progressiva (reversível com a suspensão de HBOT) e agravamento de catarata;
  - Neurológica (Efeito de Paul Bert) - convulsões pela exposição a oxigénio em ambiente hiperbárico;
  - Pulmonar (Efeito de Lorraine Smith) - dispneia progressiva (habitualmente relacionado com exposições mais prolongadas ao HBOT).
- Barotraumatismos:
  - Seios perinasais - epistaxis e dor;
  - Dentário - dor, hemorragia, fractura dentária;
  - Ouvido - dor, lesão/rotura da membrana timpânica, vertigem;
  - Aparelho Digestivo - flatulência, dor abdominal, eructações;
  - Pulmonar – pneumotórax/pneumomediastino, toracalgia, dispneia, polipneia, tosse e expectoração hemoptóica.
- Vertigem alterno-bárica: resulta do diferencial de pressões entre os dois ouvidos médios.
- Vertigem, nistagmo, náuseas, vômitos. Autolimitada (reverte com repouso)
- Claustrofobia: ansiedade/pânico (pode limitar a realização de HBOT)

As contraindicações para HBOT podem ser absolutas ou relativas:

- Absolutas:

- pneumotórax não drenado
- doentes sob tratamento com doxorrubicina e bleomicina (contraindicação contrariada por alguns autores (Karagoz et al., 2008).

Relativas:

- claustrofobia
- epilepsia
- gravidez
- asma
- DPOC
- esferocitose hereditária
- história de cirurgia torácica/pneumotórax espontâneo
- dispositivos implantáveis não certificados em ambiente hiperbárico (ex: pacemakers)

## **A oxigenoterapia hiperbárica na oclusão da artéria central da retina**

A Oxigenoterapia Hiperbárica (HBOT) consiste na administração de uma fracção inspirada de oxigénio próxima de 100% num ambiente com uma pressão superior à pressão atmosférica ao nível do mar, com intuito terapêutico. Em termos práticos, e de acordo com as recomendações da *European Underwater and Baromedical Society*, bem como da *Undersea and Hyperbaric Medical Society* (Estados Unidos da América) considera-se que as indicações clínicas aprovadas para HBOT exigem uma pressão terapêutica igual ou superior a 2,0 atm(Mathieu et al., 2017).

Os principais mecanismos de acção da HBOT podem ser explicados por leis da Física: leis de Boyle-Mariotte, lei de Dalton e lei de Henry. No tratamento da OACR, é particularmente importante a lei de Henry, segundo a qual a quantidade de gás dissolvida num líquido é directamente proporcional à pressão exercida pelo gás sobre a superfície do líquido. Se tomarmos como exemplo uma sessão de HBOT em que o doente é exposto a uma pressão de 2,5 atm, o oxigénio dissolvido no plasma vai ser cerca de 22 vezes superior ao dissolvido em ambiente normobárico (1 atm)(BOEREMA et al., 1960; Desola, 2000; Tibbles & Edelsberg, 1996)

Tendo em conta que 60% do aporte de oxigénio da retina provém da circulação coroideia (sendo os restantes 40% fornecidos pela árvore arterial retiniana), esta poderá suplantar as necessidades metabólicas da retina em condições de hiperóxia (dado que não sofre vasoconstrição arterial, contrariamente ao que acontece na maioria dos vasos)(Hayreh & Zimmerman, 2005). Uma coroideia rica em sangue hiperóxico permitirá uma difusão do oxigénio para a retina adjacente através da membrana de Bruch.

O principal objectivo da HBOT na OACR será aumentar a disponibilidade de oxigénio em circulação no território vascular da coroideia, não apenas ligado à hemoglobina mas, sobretudo, dissolvido no plasma, até que a reperfusão arterial retiniana naturalmente ocorra(Li et al., 1996).

Outro efeito da HBOT é a melhoria da perfusão microvascular, provavelmente relacionada com um estímulo de síntese de óxido nítrico. Estudos de isquémia/reperfusão em animais sugerem, ainda, que a HBOT inibe a adesão dos neutrófilos e a vasoconstrição pós-isquémica(Zamboni et al., 1989, 1993).

O *European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM)* fez, em Março de 2017, uma atualização das suas recomendações relativas às indicações clínicas para o tratamento com HBOT, e a OACR foi uma das indicações que mudou de classificação e de tipo de recomendação.

Na lista em vigor até então, a OACR integrava as “doenças oftalmológicas isquémicas agudas” e era indicação de tipo III – em que HBOT podia ser considerada uma medida opcional, ainda que não suportada por evidência suficientemente forte.

Nesta última atualização, a OACR surge, de forma independente, como indicação tipo II – em que a HBOT é recomendada e suportada por níveis aceitáveis de evidência(Mathieu et al., 2017).

O sucesso da HBOT no tratamento de doentes com OACR parece depender de diferentes fatores: da etiologia da oclusão (trombo, embolo, arterite, vasospasmo), do grau de oclusão, da presença de artéria cílio-retiniana duração da oclusão (vaso inconstante no ser humano) e da natural reperfusão da artéria central da retina.

Com base nos dados disponíveis, é difícil prever que doentes vão responder à HBOT, sendo geralmente aceite a importância da precocidade do início de tratamento, minimizando o tempo de isquémia da retina e maximizando o potencial de recuperação visual (Hayreh & Zimmerman, 2005).

Assim sendo, a maioria dos centros hiperbáricos mundiais estabelece um tempo de evolução máximo para a existência de indicação terapêutica nos casos de OACR. O tempo de evolução mais frequentemente utilizado como limite são 24 horas. Aquando do diagnóstico de uma OACR com menos de 24 horas de evolução, o doente deve iniciar de imediato oxigenoterapia normobárica com a maior fração possível e iniciar as terapêuticas ditas “clássicas”. O oftalmologista deve, então, referenciar o doente para um centro de medicina hiperbárica para reavaliação clínica e eventual tratamento.

Nesta fase, é importante uma estreita articulação entre o oftalmologista referenciador e o hiperbarista por forma a avaliar os riscos e benefícios de iniciar oxigenoterapia hiperbárica, em especial se tivermos em conta que esta terapêutica está associada a efeitos adversos, tais como, barotrauma, toxicidade neurológica do oxigénio (hiperóxia) e pneumotórax hipertensivo.

# **Estudo Clínico**

## **Objectivo do Estudo**

O objetivo deste estudo é avaliar o efeito terapêutico da Oxigenoterapia Hiperbárica (HBOT) em doentes com Oclusão da Artéria Central da Retina (OACR), quando iniciada nas primeiras 24 horas.

## **Metodologia do Estudo**

Foi realizada uma análise retrospectiva dos registos clínicos de todos os doentes com o diagnóstico de oclusão da artéria central da retina, com menos de 24 horas de evolução, que tenham cumprido, no mínimo, 3 sessões de oxigenoterapia hiperbárica de acordo com o protocolo terapêutico em vigor no CSMH, e que possuam dados completos no processo clínico entre 2009 e 2017.

A acuidade visual ao terceiro dia de tratamento foi o parâmetro utilizado para analisar a eficácia do tratamento, tendo sido comparada com a da história natural da doença, usando como referência o artigo de Hayreh & Zimmerman (2005).

Foram ainda colhidos dados demográficos (sexo e idade) e dados clínicos (intervalo de tempo entre instalação de sintomas e início de tratamento, existência de outros tratamentos concomitantes, número de sessões realizadas).

## **Protocolo terapêutico**

O protocolo terapêutico utilizado foi o que se encontrava em vigor no CSMH à data dos tratamentos (Gráfico 1):

- Câmara multi-lugar de marca Haux com capacidade de até 12 pessoas
- Pressurização a 2,5 atm
- 75 minutos de tratamento efetivo com oxigénio - fracção inspirada de 100%
- 10 minutos de pressurização a ar
- 15 minutos de despressurização a ar
- Mínimo de 3 sessões diárias consecutivas

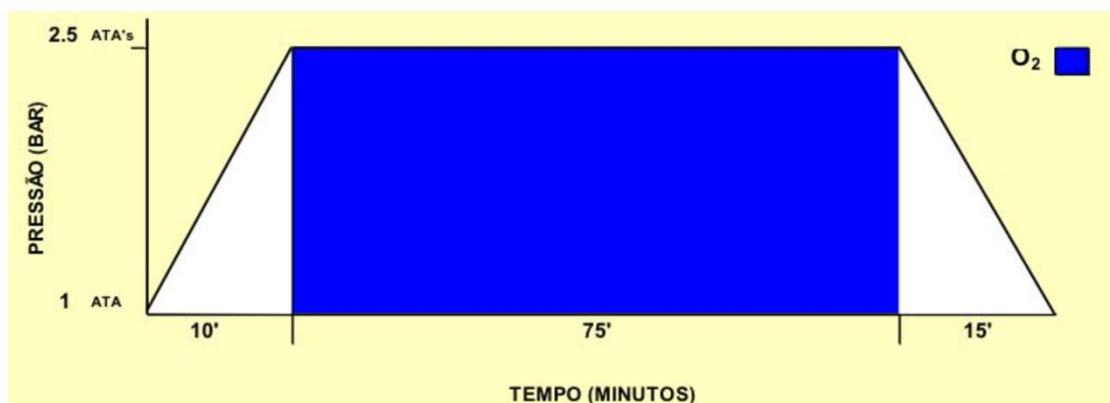


Gráfico 1 – Sessão electiva de oxigenoterapia hiperbárica do CMSH

## **Metodologia Estatística**

Foi realizada estatística descritiva relativa a todos os dados colectados no âmbito do estudo. Para as variáveis de natureza categórica é apresentado as frequências absolutas e frequências relativas expressas sob a forma de percentagem (%); para as variáveis de natureza contínua é apresentado o valor médio e respectivo desvio padrão (média±dp), ou valor mediano e intervalo entre valor máximo e mínimo.

A estatística descritiva numa primeira fase incidiu sobre a amostra total. Na segunda fase de análise foram caracterizados os doentes que apresentaram uma melhoria clínica ao tratamento versus doentes que não tiveram melhoria.

Foram aplicados testes estatísticos para identificar diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos acima referidos. Devido à dimensão da amostra foram aplicados testes não paramétricos para detecção de diferenças, nomeadamente o teste de Mann-Whitney na comparação inter-grupos, e teste de Wilcoxon na comparação das respostas intra-grupo relativamente à avaliação da Acuidade Visual antes e após a realização de HBOT. Foram realizadas as seguintes comparações estatísticas:

- Comparação da Acuidade Visual antes e após tratamento HBOT para o total da amostra;
- Comparação da distribuição do sexo entre doentes que responderam ao tratamento e doentes que não apresentaram melhoria clínica;
- Comparação da idade à data do tratamento entre doentes que responderam ao tratamento e doentes que não apresentaram melhoria clínica;
- Comparação do tempo entre sintomas e realização entre HBOT entre doentes que responderam ao tratamento e doentes que não apresentaram melhoria clínica;
- Comparação do número de sessões realizadas entre doentes que responderam ao tratamento e doentes que não apresentaram melhoria clínica;

- Comparação da distribuição da realização de outros tratamentos entre doentes que responderam ao tratamento e doentes que não apresentaram melhoria clínica;
- Comparação da acuidade visual nos doentes que apresentaram melhoria antes e após realização de tratamento.

As comparações estatísticas foram realizadas para um nível de significância de 0,05 (5%); comparações com valores de *p-values* inferiores a 0,05 serão considerados como estatisticamente significativos.

## **Resultados**

Foram incluídos um total de 72 participantes no estudo dos quais foram excluídos 35 participantes por incumprimento dos critérios de inclusão e exclusão definidos para o estudo:

- 14 por falta de dados nos processos clínicos
- 8 tinham por diagnóstico diferente
- 7 com >24h de evolução
- 6 por não cumprirem um número mínimo de tratamentos (3 definido por protocolo)

A amostra final do estudo considerou um total de 37 doentes avaliados.

Do total de doentes incluídos 67,6% (n=25) eram do sexo masculino. A idade média dos doentes à entrada do estudo foi  $67,0 \pm 12,0$  anos, tendo variado entre um mínimo de 36 anos e um máximo de 91 anos. (Figura 1)

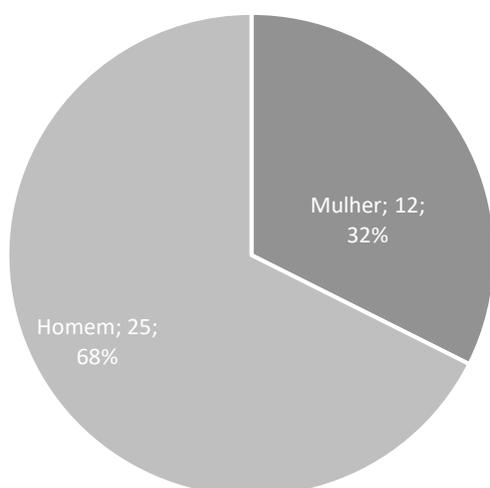


Figura 1 – Distribuição dos doentes por sexo

Do total de olhos analisados, 59,5% (n=22) correspondia ao olho esquerdo.

O intervalo de tempo mediano entre o início dos sintomas e o tratamento HBOT foi de 11 horas, tendo variado entre um mínimo de 5 horas e um máximo de 24 horas. Aproximadamente 1/3 (32,4%, n=12) dos doentes fez algum tratamento antes de HBOT. Entre os tratamentos realizados encontram-se a massagem do globo ocular (16,2%, n=6), acetozolamida oral (18,9%, n=7), AAC (8,1% n=3), timolol colírio (8,1%, n=3), clopidogrel oral (2,7%, n=1) e paracentese da câmara anterior do olho (2,7%, n=1).

O número mediano de sessões de tratamento HBOT foi de 4 sessões, tendo variado entre um mínimo de 3 e um máximo de 24 sessões no total.

O valor mediano da Acuidade Visual antes do tratamento foi de 0,005, tendo variado entre um mínimo de 0 e um máximo de 0,1. Após realização de tratamento, o valor mediano da Acuidade Visual era de 0,014, tendo variado entre um mínimo de 0 e um máximo de 0,8. Esta diferença observada é estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Após realização de tratamento com HBOT observou-se uma melhoria clínica em 57% dos doentes (n=21), uma melhoria subjectiva em 35% dos doentes (n=13), ou seja, sem alteração do valor da acuidade visual e relacionado apenas com a percepção do doente, e sem alteração da acuidade visual em 8% dos doentes (n=3). (Figura 2)

Para efeitos deste trabalho, considerou-se que a melhoria subjectiva não é uma resposta clínica pelo que a percentagem de doentes sem melhoria observada pela acuidade visual é de 43% (n=16). (Figura 3)

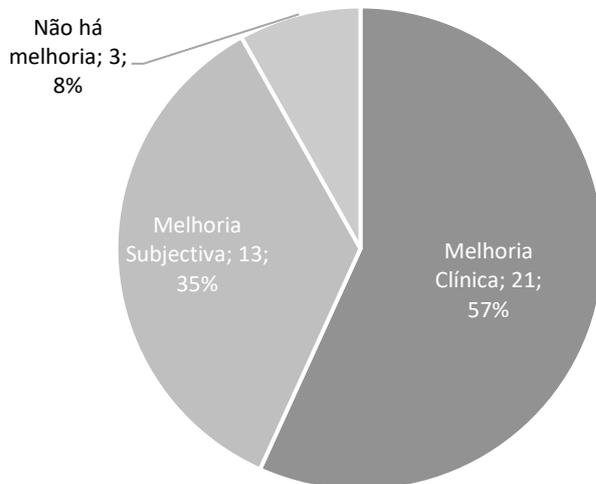


Figura 2 – Avaliação Clínica dos Doentes após HBOT

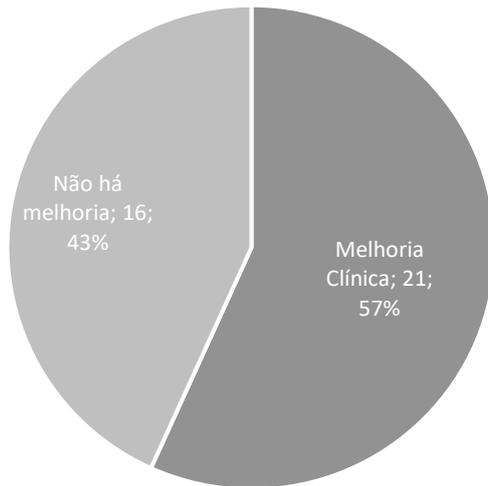


Figura 3 – Avaliação Clínica dos Doentes após HBOT

### Caracterização dos resultados dos doentes que apresentam uma melhoria

Considerando que 57% dos casos tratados tiveram uma melhoria clínica (Figura 3) após realização do tratamento, foi realizada uma caracterização dos resultados destes participantes relativamente à informação demográfica e clínica recolhida.

Em termos demográficos, 38% dos doentes que apresentaram uma melhoria clínica eram do sexo masculino, enquanto no grupo que não apresentou melhoria clínica o valor é de 25%. As diferenças observadas não são estatisticamente significativas ( $p=0,491$ ). (Figura 4) A idade média dos doentes que apresentaram uma melhoria clínica era de  $61,1 \pm 12,6$  anos, mais novos que os indivíduos que não apresentaram melhoria clínica ( $67,1 \pm 11,5$  anos), mas as diferenças observadas não são estatisticamente significativas ( $p=0,774$ ). (Figura 5)

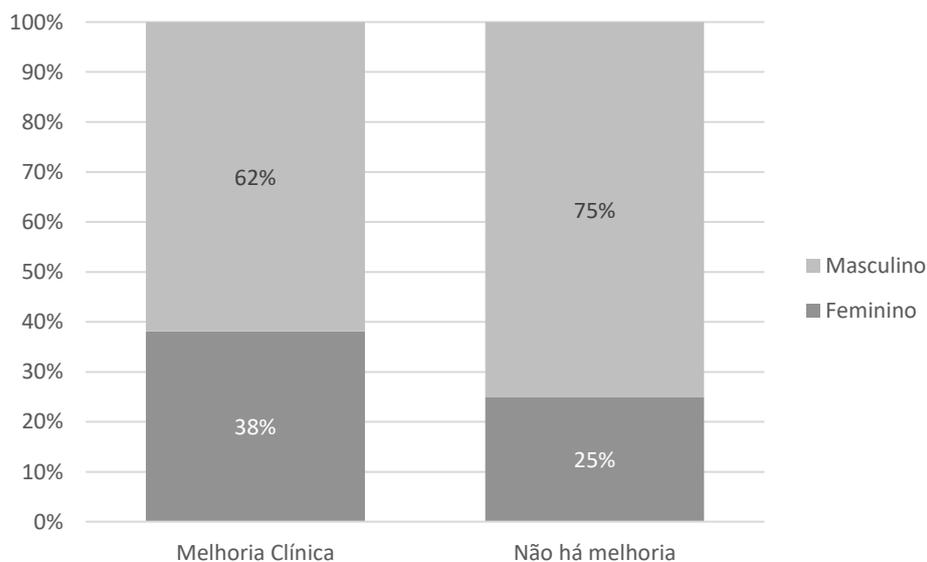


Figura 4 – Sexo por grupo de resposta

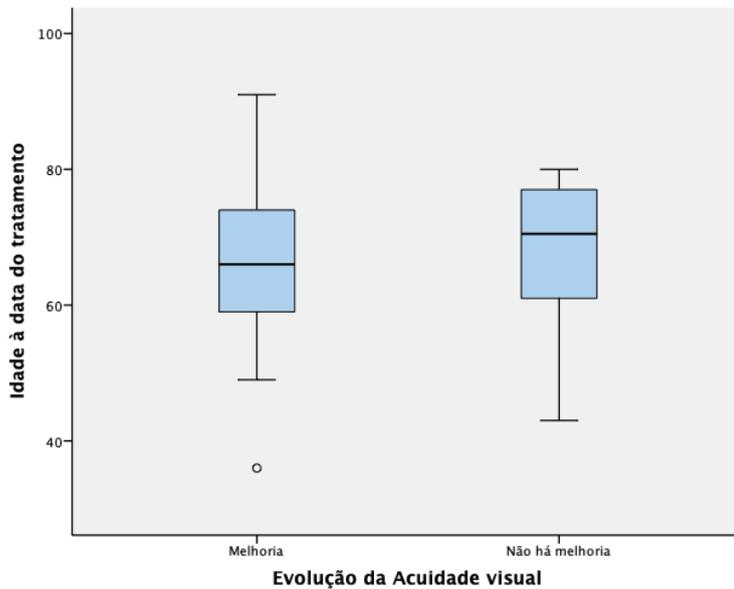


Figura 5 – Idade à data do tratamento por grupo de resposta

Em termos clínicos, o tempo mediano entre os primeiros sintomas e a realização de HBOT foi de 10 horas nos doentes que apresentaram uma melhoria clínica (valor mínimo observado foi de 5 horas e o máximo 24 horas), enquanto nos doentes que não apresentaram melhoria clínica foi de 11,5 horas (valor mínimo e máximo 6 e 16 horas, respectivamente). As diferenças observadas no tempo entre sintomas e HBOT não é estatisticamente significativo ( $p\text{-value}=0,165$ ). (Figura 6)

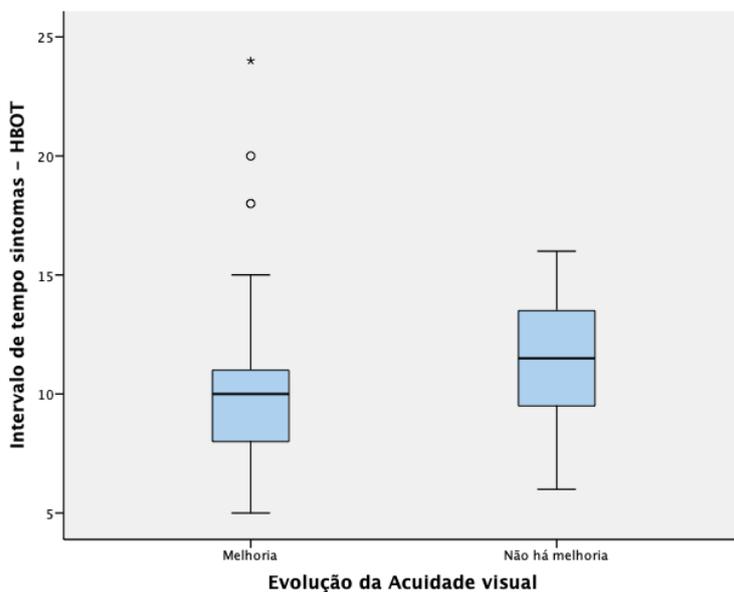


Figura 6 – Intervalo de tempo sintomas – HBOT por grupo de resposta

O número mediano de sessões realizadas nos doentes que apresentaram melhoria clínica foi de 5 sessões (variando entre um mínimo de 3 sessões e um máximo de 24), enquanto nos doentes que não responderam ao tratamento o número mediano foi de 3,5 sessões (variando entre 3 e 18 sessões máximas realizadas). As diferenças

observadas entre os dois grupos em estudo não são estatisticamente significativas (p-value=0,089).

Relativamente à realização de outros tratamentos, observou-se que 38% dos doentes que responderam ao tratamento tinham realizado outros tratamentos, enquanto no grupo de doentes que não apresentou uma melhoria clínica a percentagem era de 25%. Contudo, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas (p-value=0,491). (Figura 7)

Em termos a Acuidade Visual, os doentes que responderam ao tratamento evoluíram de um valor mediano de 0,005 (valor mínimo 0; valor máximo 0,1) para 0,014 (valor mínimo 0,014; valor máximo 0,8), com uma resposta estatística significativa (p<0,001).

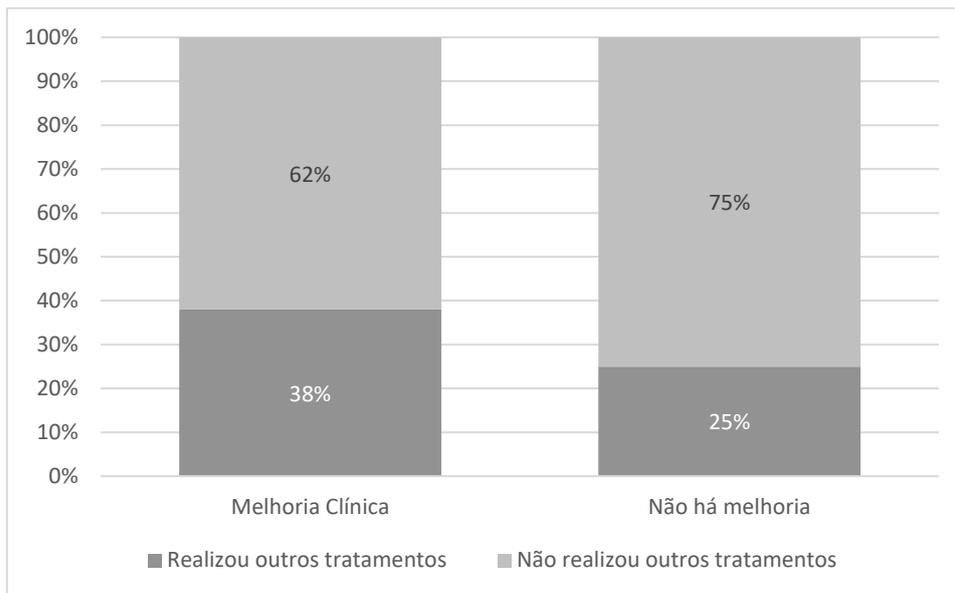


Figura 7 – Realização de outros tratamentos por grupo de resposta

#### **Comparação dos resultados com doentes com curso natural da doença (controles)**

Num estudo de Hayreh e colegas (2005) observou-se que a taxa de resposta de doentes que não fizeram tratamento e seguiram com o curso natural da doença, a taxa de resposta 7 dias após o início dos sintomas foi de 6,8%, aos 30 dias 13,1% e depois de 30 dias de 19,1%.

As diferenças observadas comparativamente ao valor observado neste estudo são estatisticamente significativas em todas as comparações feitas relativamente ao curso natural da doença com p-value <0,001 em todos os casos.

## Discussão

A oclusão da artéria central da retina (OACR) permanece uma importante patologia oftalmológica para a qual a Medicina apresenta, ainda, limitadas propostas terapêuticas.

A história natural da OACR é, frequentemente, a perda irreversível da visão do olho afetado. Mercê da elevada intolerância dos fotoreceptores retinianos à hipoxia, os tratamentos tradicionais parecem não ter grande eficácia clínica, pese embora, ocasionalmente, se verifique uma resolução espontânea do quadro, justificada pela recanalização precoce do vaso obstruído.

Em muitos dos casos de OACR não há uma oclusão completa da artéria central da retina, existindo um atraso, mas não uma ausência completa, de preenchimento vascular o que permite algum fluxo sanguíneo residual. A designação OACR não distingue entre diferentes graus de obstrução, ou quão aguda é a instalação da obstrução necessária à restrição da perfusão e à produção de achados clínicos.

A compreensão das complexidades da dinâmica dos fluidos pode-nos dar uma perspetiva adequada da oclusão vascular. Uma instalação gradual da obstrução e uma obstrução parcial podem acompanhar-se de mecanismos de compensação, em comparação com uma oclusão aguda e completa, podendo ter um prognóstico diferente.

É no caso das obstruções graduais e parciais que a HBOT parece ter um papel relevante, porquanto o aumento significativo da pressão parcial de oxigénio no tecido coróideu poderá permitir uma maior difusão daquele gás para a retina hipóxica adjacente, permitindo uma maior sobrevivência dos fotoreceptores.

A eficácia da HBOT na OACR parece depender de uma natural eliminação da obstrução retiniana. Estudos animais mostram que, na maioria dos casos, essa desobstrução ocorre naturalmente nas primeiras 72 horas. A HBOT não tem, por isso, um papel demonstrado na desobstrução *per se*, antes poderá permitir a sobrevivência dos recetores até que tal ocorra.

No presente trabalho procurámos analisar, de um ponto de vista estatístico, o resultado terapêutico da HBOT nos doentes referenciados ao CSMH entre 2009 e 2017, a partir de diferentes instituições (a maioria dos quais integrantes do Serviço Nacional de Saúde).

Uma das dificuldades que sentimos na avaliação dos doentes incluídos no estudo resulta das diferentes abordagens existentes nas diferentes instituições de saúde referenciadoras (precocidade da referenciação para o CSMH, tipo de terapêutica tradicional instituída, frequência do acompanhamento clínico nos doentes, qualidade da informação clínica recolhida). No CSMH, os doentes incluídos no estudo foram recebidos, tratados e acompanhados por médicos não oftalmologistas, o que conduz a uma incontornável dependência dos hospitais de origem.

Após serem aplicados os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 37 doentes com OACR, referenciados ao CSMH entre 2009 e 2017.

Nos doentes avaliados, a melhoria da acuidade da acuidade visual foi estatisticamente significativa, tendo sido registadas melhorias clínicas objetivas em 57% dos doentes tratados com HBOT. Estes resultados estão em concordância com a maioria dos estudos semelhantes levados a cabo noutros centros, com resultados favoráveis à utilidade da HBOT na melhoria da acuidade visual, em especial se tivermos em conta a história natural da doença, também amplamente abordada na literatura.

Ainda que esses resultados não tenham sido estatisticamente significativos neste estudo, a fisiopatologia da doença, e os resultados terapêuticos habitualmente obtidos parecem apontar para o agravamento do prognóstico com o decorrer do tempo entre a instalação da oclusão arterial e o início de qualquer terapêutica. A nossa convicção é que a isquemia prolongada da retina se torna irreversível, e que o tratamento tardio não terá capacidade de a reverter.

O sucesso da HBOT no tratamento de doentes com OACR parece estar relacionado com diferentes fatores: a etiologia da oclusão (trombo, embolo, arterite, vasospasmo), o grau de oclusão, presença de artéria cílio-retiniana, duração da oclusão e se ocorre repermeabilização da artéria central da retina.

A OACR é um evento relativamente incomum, e destes doentes apenas uma pequena parte é referenciada a um centro de medicina hiperbárica atempadamente. Uma maior sensibilização da população para os sinais de alerta poderá levar a um diagnóstico mais precoce. Apesar do CSMH ter iniciado o tratamento destes doentes apenas em 2008, verifica-se, nos últimos anos, um aumento significativo dos doentes referenciados, o que poderá refletir o maior reconhecimento dos oftalmologistas quanto ao possível papel da HBOT no tratamento desta patologia.

Com base nos dados atuais disponíveis, é difícil prever que doentes responderão favoravelmente à HBOT. Assumimos, porém, a importância da precocidade do início de tratamento, minimizando o tempo de isquemia da retina e maximizando o potencial de recuperação visual.

Avaliando o crescente número de publicações científicas sobre a aplicabilidade da HBOT na OACR concluímos que existe, cada vez mais, a percepção da eficácia desta modalidade terapêutica, em especial numa patologia incapacitante e sem grandes alternativas terapêuticas.

Uma das grandes dificuldades na realização de estudos clínicos em Medicina Hiperbárica, em geral, e na OACR em particular, é a criação de um verdadeiro grupo de controlo. A oxigenoterapia hiperbárica envolve a colocação do doente no interior de uma câmara hiperbárica, pressurização do seu interior e inalação de oxigénio puro através de máscara. O impacto corporal da pressurização não é simulável num grupo de

controlo sem que tal constitua um possível viés. Esta continua a ser a grande barreira no que diz respeito a grau de evidência em Medicina Hiperbárica.

A HBOT não está isenta de riscos, designadamente mas não apenas, a hiperóxia, os barotraumas e o pneumotórax hipertensivo. Sempre que um doente com OACR é referenciado a um centro hiperbárico, é fundamental que o médico hiperbarista avalie os riscos e benefícios da intervenção terapêutica, sempre em estreita colaboração com o oftalmologista.

Apesar das dificuldades referidas anteriormente, é fundamental a realização de estudos clínicos amplos, aleatorizados e, se possível, duplamente cegos, que avaliem a eficácia da HBOT no tratamento da OACR.

## Referências bibliográficas

- Albuquerque e Sousa, J. (2004). A medicina hiperbárica. Uma especificidade da medicina naval. *Revista Militar*.
- Albuquerque e Sousa, J. (2007). Oxigenoterapia hiperbárica (OTHB). Perspectiva histórica, efeitos fisiológicos e aplicações clínicas. *Revista Da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*, 4(14).
- Augsburger, J. J., & Magargal, L. E. (1980). Visual prognosis following treatment of acute central retinal artery obstruction. *British Journal of Ophthalmology*, 64(12). <https://doi.org/10.1136/bjo.64.12.913>
- BOEREMA, I., MEYNE, N. G., BRUMMELKAMP, W. H., BOUMA, S., MENSCH, M. H., KAMERMANS, F., STERN HANF, M., & van AALDEREN. (1960). Life without blood. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 104.
- Bowling, B. (2016). Kanski Clinical Ophthalmology, A systematic approach. In *Elsevier*.
- Brown, G. C., & Magargal, L. E. (1982). Central Retinal Artery Obstruction and Visual Acuity. *Ophthalmology*, 89(1), 14–19. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(82\)34853-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(82)34853-8)
- Desola, J. (2000). Bases Y Fundamento Terapeutico De La Oxigenoterapia Hiperbarica. *Revista Virtual De Medicina Hiperbarica*, 54.
- Duker, J. S., & Brown, G. C. (1988). Recovery following acute obstruction of the retinal and choroidal circulations: A case history. *Retina*, 8(4). <https://doi.org/10.1097/00006982-198808040-00007>
- Hayreh, S. S., Kolder, H. E., & Weingeist, T. A. (1980). Central Retinal Artery Occlusion and Retinal Tolerance Time. *Ophthalmology*, 87(1), 75–78. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(80\)35283-4](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(80)35283-4)
- Hayreh, S. S., & Zimmerman, M. B. (2005). Central retinal artery occlusion: Visual outcome. *American Journal of Ophthalmology*, 140(3), 376.e1-376.e. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.038>
- Hayreh, S. S., & Zimmerman, M. B. (2007). Fundus changes in central retinal artery occlusion. *Retina*, 27(3), 276–289. <https://doi.org/10.1097/01.iae.0000238095.97104.9b>
- Hertzog, L., Meyer, G., Carson, S., Strauss, M., & Hart, G. (1992). Central Retinal Artery Occlusion Treated With Hyperbaric Oxygen. *Journal of Hyperbaric Medicine*, 7(1).
- Jain, K. K. (2017). Textbook of Hyperbaric Medicine. In *Textbook of Hyperbaric Medicine*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-47140-2>
- Karagoz, B., Suleymanoglu, S., Uzun, G., Bilgi, O., Aydinöz, S., Haholu, A., Turken, O., Onem, Y., & Kandemir, E. G. (2008). Hyperbaric oxygen therapy does not potentiate doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 102(3). <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2007.00196.x>

- Landa, E., Rehany, U., & Rumelt, S. (2004). Visual Functions Following Recovery from Non-Arteritic Central Retinal Artery Occlusion. *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging*, 35(2). <https://doi.org/10.3928/1542-8877-20040301-04>
- Li, H. K., Dejean, B. J., & Tang, R. A. (1996). Reversal of visual loss with hyperbaric oxygen treatment in a patient with susac syndrome. *Ophthalmology*, 103(12). [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(96\)30384-9](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(96)30384-9)
- Mathieu, D. (2006). Handbook on hyperbaric medicine. In *Handbook on Hyperbaric Medicine*. <https://doi.org/10.1007/1-4020-4448-8>
- Mathieu, D., Marroni, A., & Kot, J. (2017). Tenth european consensus conference on hyperbaric medicine: Recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving and Hyperbaric Medicine*, 47(1). <https://doi.org/10.28920/dhm47.1.24-32>
- Rumelt, S., Dorenboim, Y., & Rehany, U. (1999). Aggressive systematic treatment for central retinal artery occlusion. *American Journal of Ophthalmology*, 128(6), 733–738. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(99\)00359-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(99)00359-1)
- Schulze-Bonsel, K., Feltgen, N., Burau, H., Hansen, L., & Bach, M. (2006). Visual acuities “hand motion” and “counting fingers” can be quantified with the Freiburg Visual Acuity Test. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 47(3). <https://doi.org/10.1167/iovs.05-0981>
- Schumacher, M., Schmidt, D., Jurklies, B., Gall, C., Wanke, I., Schmoor, C., Maier-Lenz, H., Solymosi, L., Brueckmann, H., Neubauer, A. S., Wolf, A., & Feltgen, N. (2010). Central retinal artery occlusion: Local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial. *Ophthalmology*, 117(7). <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.03.061>
- Stone, R., Zink, H., Klingele, T., & Burde, R. M. (1977). Visual recovery after central retinal artery occlusion: two cases. *Annals of Ophthalmology*, 9(4).
- Tibbles, P., & Edelsberg, J. (1996). Medical Progress: Hyperbaric Oxygen Therapy. *The New England Journal of Medicine*, 334(25).
- Vu, H. T. V., Keeffe, J. E., McCarty, C. A., & Taylor, H. R. (2005). Impact of unilateral and bilateral vision loss on quality of life. In *British Journal of Ophthalmology* (Vol. 89, Issue 3). <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.047498>
- Walker, H., Hall, W., & Hurst JW. (1990). *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* (3rd ed.).
- Zamboni, W. A., Roth, A. C., Russell, R. C., Graham, B., Suchy, H., & Kucan, J. O. (1993). Morphologic analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 91(6). <https://doi.org/10.1097/00006534-199305000-00022>
- Zamboni, W. A., Roth, A. C., Russell, R. C., Nemiroff, P. M., Casas, L., & Smoot, E. C. (1989). The effect of acute hyperbaric oxygen therapy on axial pattern skin flap survival when administered during and after total ischemia. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 5(4). <https://doi.org/10.1055/s-2007-1006884>