

Oxigenoterapia Hiperbárica e Mediadores Inflamatórios na Sepse

Dr. Paulo Antoniazzi*

A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) é um procedimento terapêutico através do qual oxigênio a 100% é administrado a uma pressão superior à pressão atmosférica (1 ATA – atmosfera absoluta = 760 mm Hg = 101,3 KPa), geralmente entre 2,5 e 3 ATA, levando a um estado de hiperoxia. As câmaras hiperbáricas foram desenvolvidas no século XIX com a finalidade de administrar oxigênio hiperbárico para mergulhadores com doença descompressiva.⁽¹⁾

Existem dois tipos de câmaras hiperbáricas:

- a. monoplacete ou monopaciente, que possibilita tratar apenas um paciente de cada vez e são pressurizadas diretamente com oxigênio, permitindo adaptações para os pacientes intubados ou traqueostomizados que estejam em ventilação mecânica ou ainda recebendo aminas vasoativas em infusão contínua, sendo portanto a primeira escolha para o tratamento dos pacientes de UTI; e
- b. multiplacete ou multipaciente, que são pressurizadas com ar comprimido e o paciente respira oxigênio através de máscara ou capuz sem vazamentos.

Os dois tipos produzem os mesmos efeitos mecânicos e biológicos, diferindo somente no modo de operação da câmara.

Atualmente existem mais de 300 câmaras hiperbáricas nos EUA, variando de monoplacetes (maioria) até as mais sofisticadas multiplacetes com capacidade para tratamento simultâneo de

até 12 pacientes. No Brasil existiam 35 centros capacitados para tratamento com oxigênio hiperbárico até 2002.^(2,3)

Esse procedimento está relacionado com raros efeitos adversos, entre eles convulsões, alterações visuais (reversíveis), tosse e complicações relacionadas ao barotrauma, como ruptura da membrana timpânica e lesão do ouvido médio.⁽⁴⁾

Para muitos profissionais médicos, as indicações de OHB permanecem desconhecidas ou ainda como um meio de debate, sendo o método freqüentemente referido como “uma terapia à procura de doenças”, o que caracteriza-se como uma inverdade.

A oxigenoterapia hiperbárica é atualmente aceita como terapia primária para tratamento de pacientes com intoxicação por monóxido de carbono, doença descompressiva, embolia gasosa arterial, e como terapia coadjuvante para osteorradionecrose, mionecrose por *Clostridium*, grande queimado, gangrena gasosa, fasciites, traumas (esmagamentos, amputações traumáticas), infecções ósseas, síndromes do compartimento, e enxertos e retalhos de risco.^(5,6) Ela é uma opção terapêutica amplamente aceita para o tratamento de várias patologias e seu emprego tem sido descrito com sucesso nas situações clínicas relacionadas com quadros de isquemia e/ou hipóxia,^(7,8) pois o paciente recebendo oxigênio a 100% e submetido a



* Médico. Chefe do Serviço de Terapia Intensiva da Santa Casa de Ribeirão Preto - SP. Docente de Medicina Intensiva da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá - Ribeirão Preto - SP. Supervisor Médico do Centro de Medicina Hiperbárica (CEMEH) do Hospital São Paulo - Ribeirão Preto - SP. Vice-Presidente da Sociedade Paulista de Terapia Intensiva (SOPATI) biênio 2007-2008. Presidente da Sociedade Paulista de Terapia Intensiva (SOPATI) biênios 2003-2004 e 2005-2006.

uma pressão de 3 ATA fica exposto a uma PO_2 de 2.280 mm Hg (3 vs. 760 mm Hg), sendo que esta pressão parcial de oxigênio extremamente elevada propicia uma difusão do gás a uma distância maior do que em condições normais, liberando assim uma maior quantidade de oxigênio para os tecidos em situações de hipóxia e/ou isquemia.⁽²⁾

Normalmente, o organismo necessita continuamente de oxigênio para suas funções, principalmente para reparação tecidual. Embora tenhamos uma PO_2 arterial entre 90-100 mm Hg, a PO_2 tecidual fisiológica situa-se na faixa de 30-35 mm Hg, e em situações de isquemia, edema, trauma, etc., essa PO_2 tecidual diminui a tal ponto de não termos uma quantidade mínima de oxigênio para esses tecidos, levando então a um quadro de hipóxia local, onde poderá não haver os mecanismos de reparação tecidual, quebra das barreiras anti-infecciosas e conseqüentemente o aparecimento de edema, inflamação, infecção e/ou necrose, situações essas que freqüentemente levam a quadros de sepse.⁽⁵⁾

Entretanto, durante a hiperoxigenação, há um aumento importante das funções relacionadas com o oxigênio, tais como fagocitose de bactérias por polimorfonucleares, proliferação de fibroblastos, osteogênese, além de uma diminuição das áreas de edema por reabsorção de líquidos no interstício secundário a vasoconstrição, diminuindo as áreas de hipóxia devido a esse edema, o qual provoca um afastamento dos capilares, agravando os quadros de hipóxia pela dificuldade de difusão do oxigênio desses capilares para os tecidos. A vasoconstrição causada pela OHB não agrava os quadros de hipóxia, pois há grande concentração de oxigênio dissolvido no plasma, ocasionando uma PO_2 tecidual muito elevada devido a esse efeito.

Os efeitos benéficos da oxigenoterapia hiperbárica têm sido atribuídos a dois mecanismos:

A duração do efeito pós-antibiótico da tobramicina contra Pseudomonas aeruginosa foi nitidamente dobrada com exposição a 2,8 ATA de oxigênio hiperbárico

- prevenção na falência do metabolismo tissular de oxigênio através do aumento importante do oxigênio dissolvido no plasma, e
- redução das falências orgânicas pela inibição na liberação de citocinas e na expressão de moléculas de adesão na fase de injúria aguda.⁽²⁴⁾

Outro efeito muito importante da oxigenoterapia hiperbárica é o seu sinergismo com antibióticos e antifúngicos. A função de muitos antibióticos é dependente dos níveis de oxigênio, e uma elevação desses níveis mostrou uma nítida melhora, tanto na disponibilidade quanto na efetividade da terapia antibiótica.⁽⁹⁾ A duração do efeito pós-antibiótico da tobramicina contra *Pseudomonas aeruginosa* foi nitidamente dobrada com exposição a 2,8 ATA de oxigênio hiperbárico. Os aminoglicosídeos agem contra as bactérias através de uma bomba ativa oxigênio-dependente.⁽²⁾

No momento, existem vários estudos experimentais mostrando os efeitos benéficos da OHB nos processos infecciosos e inflamatórios, particularmente na sepse.⁽⁶⁾ A sepse resulta em um acentuado aumento dos marcadores de stress oxidativo tissular, enquanto a atividade de enzimas antioxidativas diminui.

O início da resposta inflamatória sistêmica na sepse é desencadeado pela liberação na corrente sanguínea de um

componente celular de bactérias Gram-negativas chamado endotoxina (LPS), que interage com neutrófilos e macrófagos através de células de superfície CD 14. Os neutrófilos e macrófagos ativados por essa endotoxina são as principais fontes de liberação de mediadores inflamatórios como TNF- α , IL-1, IL-6 e outras citocinas, além de provocarem lesões alveolares e endoteliais.⁽¹⁰⁾

Um mecanismo de ação importante do TNF- α definido recentemente é a sua capacidade de ativar o fator nuclear Kappa-B (NF_{κ} -B), um fator de transcrição para a expressão máxima de outras citocinas.⁽¹²⁾ O TNF- α em conjunto com a IL-1 também estimula o endotélio vascular a expressar moléculas de adesão (integrinas/selectinas) que favorecem o processo de adesão, rolamento e migração de neutrófilos para o parênquima pulmonar, levando a quadros de lesão pulmonar aguda (LPA) e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), além de também ativarem células endoteliais a liberarem fator de ativação plaquetária (PAF) e IL-8. Essas citocinas parecem ser responsáveis pela manutenção da resposta inflamatória.

Os neutrófilos ativados por citocinas liberam uma grande quantidade de enzimas proteolíticas (proteínases, metaloproteinases, fosfolipase A_2) que ocasionam destruição tissular no local da inflamação e são responsáveis pelas alterações vistas na lesão pulmonar aguda (LPA) e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).⁽¹³⁾ A atividade sérica aumentada da fosfolipase A_2 (PLA_2) correlaciona-se fortemente com o aumento do risco de SDRA em pacientes sépticos,⁽¹⁴⁾ e foi demonstrada sua elevação até 24 horas antes da deterioração da função pulmonar, sugerindo a hipótese de que a dosagem de PLA_2 em pacientes de alto risco poderia servir como marcador e fator prognóstico.⁽¹⁵⁾

Em condições de repouso, os neutrófilos consomem muito pouco oxigênio, dependendo quase que exclusivamente da glicólise anaeróbica para o seu me-

tabolismo. Uma vez ativado, após cerca de um minuto ele altera rapidamente seu consumo de oxigênio em até 50 vezes o consumo basal e aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). Ocorre paralelamente também uma grande descarga de superóxido e peróxido de hidrogênio no meio. Por esta razão, essa reação é denominada “burst” respiratório, e independe dos processos de fagocitose, além de ser dependente da disponibilidade

de oxigênio como substrato. Esse excesso de EROs causa citotoxicidade.⁽¹¹⁾

Na sepse há uma atividade oxidativa muito aumentada, provavelmente mediada por neutrófilos ativados, e além da elevação de EROs há um aumento importante da atividade da óxido nítrico sintase induzida (iNOS). Essa enzima reage com a L-arginina e produz óxido nítrico (NO). O NO, além de ser um potente relaxador da musculatura lisa, pode também reagir com

aminoácidos aromáticos e formar nitrotirosina, que posteriormente é convertida no ânion peroxinitrito, que reage fortemente com os grupos tióis. O peroxinitrito pode ser convertido em radical hidroxila ou quebrado em NO²⁻ (nitrito) e NO³⁻ (nitrito), que são marcadores indiretos dos níveis de óxido nítrico. Ambas essas vias são responsáveis em grandes proporções pelos danos tissulares vistos na maioria das respostas inflamatórias.⁽¹⁶⁾

CASOS CLÍNICOS

1 - OSTEOMIELITE + FASCIITE NECROTIZANTE



2 - CELULITE NECROTIZANTE +



SÍNDROME DE FOURNIER + SEPSE



Baseados nessas complexas e múltiplas alterações fisiopatológicas da sepse, vários estudos experimentais empregando a oxigenoterapia hiperbárica estão sendo realizados, tentando demonstrar sua eficácia em alguma parte da cascata inflamatória, principalmente na expressão de enzimas antioxidativas e na modulação e expressão dos mediadores inflamatórios.

Ross e McAllister⁽¹⁷⁾ demonstraram que a OHB prolongou a sobrevivência em camundongos com sepse por Gram-

negativos, e Luongo⁽¹⁸⁾ mostrou que a OHB, além de diminuir significativamente os sintomas sépticos, também reduziu os níveis de TNF- α e NO, além de aumentar a sobrevivência em animais com choque séptico induzido por zimosan.

Um dos principais efeitos benéficos da OHB na sepse é mediado por um aumento dos níveis da enzima superóxido desmutase (catalisa superóxido em peróxido de hidrogênio) e glutatona peroxidase (transforma peróxido em água), substâncias essas que

regeneram o oxigênio ao seu estado normal, diminuindo assim os níveis de EROs que encontram-se elevados na sepse.⁽¹⁹⁾

Lin HC⁽²⁰⁾ relatou com sucesso que a exposição a oxigênio hiperbárico de ratos com choque endotóxico por LPS atenuou significativamente os níveis de TNF- α e NO, radicais livres (superóxido) e a mortalidade, assim como diminuiu a incidência de LPA nos ratos sépticos.⁽²¹⁾

Vários estudos mostram também que a OHB diminui o fenômeno de "rolamento

CASOS CLÍNICOS

PÉ DIABÉTICO



TRAUMA



FASCIITE + ABSCESSO REGIÃO DORSAL + CHOQUE SÉPTICO



e adesão” de polimorfonucleares através da inibição das β_2 -integrinas e redução da interação leucócitos-endotélio via “down regulation” das moléculas de adesão,^(22,23) assim como diminui também a expressão desse fenômeno na microcirculação após isquemia-reperfusão em músculo esquelético,⁽²⁴⁾ intestino delgado,⁽²⁵⁾ retalhos cutâneos⁽²⁶⁾ e fígado.⁽²⁷⁾

Diversos estudos foram capazes de demonstrar que a OHB, além de diminuir a adesão de polimorfonucleares-endotélio, reduziu também a função e expressão CD11 e CD18⁽²⁶⁾ e a peroxidação lipídica em modelos de isquemia-reperfusão.⁽²⁹⁾

Os efeitos da hiperoxia na resposta inflamatória podem estar relacionados com efeitos inibitórios diretos do oxigênio nos mecanismos de rolamento, adesão, ativação e migração de polimorfonucleares para os tecidos.

A hiperoxia também pode exercer efeito indireto na resposta inflamatória através da melhora da hipóxia tissular, que muito provavelmente é o “gatilho” da inflamação.⁽³⁰⁾ A respeito disso, é conhecido que a hiperoxia prolongada aumenta a atividade da NO sintase constitutiva (eNOS), melhorando a perfusão da microcirculação e conseqüentemente a hipóxia tissular. Esses dados suportam, pelo menos em parte, que os efeitos benéficos da hiperoxia no processo inflamatório microvascular podem estar relacionados com a melhora da perfusão e da microcirculação.

Os estudos aqui citados sugerem que os efeitos benéficos da OHB devem-se a:

- a. preservação dos compostos de alta energia,
- b. limita a peroxidação lipídica induzida pela hipóxia,
- c. diminui a adesão e seqüestro de neutrófilos e
- d. modifica a expressão de mediadores inflamatórios (citocinas, NO, etc.).

Como vimos, a exposição ao oxigênio hiperbárico pode ter vários efeitos benéficos em modelos experimentais nos vários estágios da cadeia da resposta

inflamatória, porém é necessária a ampliação do seu uso em estudos clínicos para observarmos seu impacto na morbidade e na sobrevivência de pacientes sépticos, que é o grande desafio da Medicina Intensiva nos dias atuais.

Finalizando, a utilização da OHB em pacientes críticos está sendo cada vez mais empregada e reconhecida como um tratamento coadjuvante muito valioso, devendo portanto o intensivista ter pleno conhecimento de suas indicações e efeitos. ♦

REFERÊNCIAS

1. Plofki C, Peters P, Almeling M et al. Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviat Space Environ Med.* 2000;71:119-124.
2. Greensmith JE. Hyperbaric oxygen therapy in extremity trauma. *L Am Acad Orthop Surg.* 2004;12:376-384.
3. Sociedade Brasileira de Medicina Intensiva. Boletim nov 2002.
4. Al-Waili NS, Butter NS, Beale J et al. Hyperbaric oxygen in the treatment of patients with cerebral stroke, brain trauma and neurologic diseases. *Advances in Therapy.* 2005;22:659-678.
5. Dias MD. Medicina hiperbárica em terapia intensiva. In: *Medicina Intensiva – AMIB 2004.* Editor Cid Marcos David. 2004;1126-1137.
6. Bitterman H, Muth CM. Hyperbaric oxygen in systemic inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2004;30:1011-1013.
7. Pedoto A, Naudi J, Yang ZJ et al. Beneficial effect of hyperbaric oxygen pretreatment on lipopolysaccharide-induced shock in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2003;30:482-488.
8. Benedetti S, Lamargese A, Piersontelli M et al. Oxidative stress and antioxidant status in patients undergoing prolonged exposure to hyperbaric oxygen. *Qual a publicação?* 2004;37:312-317.
9. Park M, Muhvich KH, Myers RA et al. Hyperoxia prolongs the aminoglycoside-induced post antibiotic effect in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Chemother.* 1991;35:691-695.
10. Antoniazzi P. Lesão pulmonar aguda na sepse e seqüestro pulmonar de neutrófilos. In: *Atualização em Medicina Intensiva – SOPATI.* 2004;5:71-73.
11. Siggaard AO, Ulrich A, Gothgen IH. Classes of tissue hypoxia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995;39(Suppl. 107):137-142.
12. Aldridge AJ. Role of neutrophil in septic shock and the adult respiratory distress syndrome. *Eur J Surg.* 2002;168:204-214.
13. Scrid SI, Foda HD. Pharmacologic modulation of lung injury. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139:1553-1564.
14. Bird NC, Goodman AJ, Johnson AJ. Serum

phospholipase A_2 activity in acute pancreatitis: an early guide to severity. *Br J Surg.* 1989;76:731-732.

15. Ramaschim AD, De Maja WC, Winton T et al. Systemic phospholipase A_2 and cachectin levels in adult respiratory distress syndrome and multiple-organ failure. *Clin Biochem.* 1992;25:55-60.
16. Ward PA, Lentsch AB. The acute inflammatory response and its regulation. *Arch Surg.* 1999;134:666-669.
17. Ross RM, McAllister TA. Protective action of hyperbaric oxygen in mice with pneumococcal septicemia. *Lancet.* 1965;1:579-581.
18. Luongo C, Imperatore F, Cuzzacrea S et al. Effect of hyperbaric oxygen exposure on a zymosan-induced shock model. *Crit Care Med.* 1998;26:1972-1976.
19. Yasar M, Yilds S, Mas R. The effect of hyperbaric oxygen treatment oxidative stress in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Physiol Res.* 2003;52:111-116.
20. Lin HC, Wan FJ, Wu CC. Hyperbaric oxygen protects against lipopolysaccharide-stimulated oxidative stress and mortality in rats. *Eur J Pharmacol.* 2005;508:111-116.
21. Lu MY, Kang BH, Wan FJ et al. Hyperbaric oxygen attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2002;28:636-641.
22. Chen Q, Banick PD, Thom SR. Functional inhibition of rat polymorphonuclear leukocyte β_2 integrins by hyperbaric oxygen is associated with impaired cGMP synthesis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;276:929-933.
23. Them SR, Mendiguren I, Hardy K et al. Inhibition of human neutrophil β_2 integrin-dependent adherence by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol.* 1997;272:C770-C777.
24. Zamboni WA, Roth AC, Russel RC et al. Morphological analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg.* 1993;S1:1110-1123.
25. Tjärnström J, Wilkström T, Bagge U et al. Effects of hyperbaric oxygen treatment on neutrophil activation and pulmonary sequestration in intestinal ischemia-reperfusion in rats. *Eur Surg Res.* 1999;31:147-154.
26. Kaelin CM, Im MJ, Myers RA et al. The effects of hyperbaric oxygen in free flaps in rats. *Arch Surg.* 1990;125:607-609.
27. Chen MF, Chem HM, Ueng SWN et al. Hyperbaric oxygen pre-treatment attenuates hepatic reperfusion injury. *Liver.* 1998;18:110-116.
28. Buras J. Basic mechanisms of hyperbaric oxygen in the treatment of ischemia-reperfusion injury. *Int Anesthesiol Clin.* 2000;38:91-109.
29. Mink RB, Dutka AJ. Hyperbaric oxygen after global cerebral ischemia in rabbits does not promote brain lipid peroxidation. *Crit Care Med.* 1995;23:1398-1404.
30. Nathan. Oxygen and the inflammatory cell. *Nature.* 2003;17:675-676.

Endereço para correspondência:

R. Franklin de Souza Meirelles, 44
CEP 14024-060 - Ribeirão Preto - SP.