

TIAGO ANTUNES DA CUNHA BORDALO COELHO

**A OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA NO CÃO E
NO GATO EM PORTUGAL**

**Orientadores: Professora Doutora Ana Maria Duque de Araújo
Munhoz**

Mestre Ângela Paula Neves Rocha Martins

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2020

TIAGO ANTUNES DA CUNHA BORDALO COELHO

A Oxigenoterapia Hiperbárica no Cão e no Gato em Portugal

Dissertação apresentada no dia 05 de Junho de 2020 para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias com o Despacho Reitoral nº 150/2020 de 27 de Maio de 2020 com a seguinte composição de Júri:

Membros do Júri:

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professor Doutor Artur Varejão

Orientadora: Professora Doutora Ana Munhoz

Coorientadora: Mestre Ângela Martins

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2020

Agradecimentos

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, aos professores e colaboradores, agradeço por toda a aprendizagem adquirida e por todo o suporte e ajuda prestados.

À Dra. Ângela Martins por todo o apoio demonstrado ao longo desta etapa final do curso, pela passagem diária de conhecimento, força, vontade e confiança.

À Professora Doutora Ana Maria Araújo, agradeço o apoio e abertura demonstrada ao longo do decorrer da escrita da tese.

Aos meus pais, agradeço a confiança depositada, apoio incondicional, ajuda e, sobretudo, a educação, valores e princípios conferidos desde o início. Por me ensinarem a nunca desistir, a trabalhar e a alcançar aquilo que mais queremos e gostamos. Obrigado Mãe e obrigado Pai.

A toda a minha família, principalmente ao meu irmão Diogo, avós, tios e primos por todos os momentos de apoio, carinho e interesse demonstrado ao longo da elaboração da tese.

Ao Brian por me motivar a ser melhor todos os dias, por acreditar sempre em mim e por toda a ajuda demonstrada.

Aos meus colegas e amigos de curso, pela amizade, ajuda, e momentos de diversão que tivemos ao longo do curso, principalmente ao João, Margarida, João e, nesta última fase Bernardo.

Aos meus amigos mais antigos, e de sempre, Sofia, Vicente, Maria, Maria, José e Francisco que estiveram também presentes ao longo desta etapa, que continuemos a ser o que somos.

Por fim, a toda a equipa do HVA e CRAA por me receberem, pelo bom ambiente, abertura e conhecimento transmitido ao longo do estágio e hoje.

Resumo

A oxigenoterapia hiperbárica (OTH) consiste na inalação de uma alta dose (100%) de oxigénio sob condições hiperbáricas, ou seja, dentro de uma câmara hiperbárica e sujeito a uma pressão superior a 1,4 ATA (6psi), sabendo que até valores de 3,0 ATA (29,4psi) é considerada uma terapêutica segura.

O objetivo central deste estudo foi identificar se a OTH provoca efeitos secundários no doente e quais. Deste modo, os efeitos secundários menores e maiores registados ao longo da referida terapia. Este estudo pretendeu ainda registar quais as etiologias com maior e menor prescrição para a OTH e encontrar linhas orientativas de tratamento para as mesmas.

Para tal, recorreu-se a uma amostra populacional de 50 doentes (44 cães e 6 gatos) que foram submetidos à OTH no Centro de Reabilitação e Regeneração Animal de Lisboa.

Os resultados obtidos revelaram que a OTH é uma terapia bem aceite por todos os doentes com 76% dos mesmos a demonstrarem apetência para a câmara. Relativamente aos efeitos secundários menores (ESm), as maiores percentagens (42%) referem-se ao ato de bocejar, deglutir e abanar a cabeça. Os efeitos secundários maiores cingiram-se a 2% dos animais que demonstraram sinais de barotrauma, nunca impedindo a realização da terapêutica.

Observou-se, ainda, que as etiologias com maior prescrição foram as de origem neurológica (n=29), traumática (n=14) e metabólica (n=7), e que todas beneficiaram do uso de ATA elevadas, com 64% (32/50) da amostra a realizar tratamento com ATA superior a 2,0. Foi ainda comprovado que a média de valores de ATA apresentou uma tendência com significância estatística em relação à idade ($p=0,087$).

Palavras-chave: oxigénio, câmara hiperbárica, oxigenoterapia hiperbárica, atmosferas absolutas (ATA), efeitos secundários menores e maiores.

Abstract

Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) consists of inhaling a high dose (100%) of oxygen under hyperbaric conditions, that is, inside a hyperbaric chamber and subject to a pressure greater than 1.4 ATA (6psi), knowing that till values of 3.0 ATA (29.4psi) is considered a safe therapy.

The main objective of this study was to identify whether HBOT causes side effects in the patient and which ones. Thus, the minor and major side effects experienced during this therapy. This study also intended to record which etiologies had the highest and lowest prescription for hyperbaric oxygen therapy and to find guidelines for the treatment of these etiologies.

To this end, a population sample of 50 patients (44 dogs and 6 cats) who underwent HBOT at the Centro de Reabilitação e Regeneração Animal de Lisboa was used.

The results obtained revealed that HBOT is a well-accepted therapy for all patients and that the side effects observed never prevent it from being performed. It was also observed that the etiologies with the highest prescription are those of neurological, traumatic and metabolic origin, and that all benefit more from the use of elevated ATA.

The results obtained revealed that HBOT is a well-accepted therapy for all patients, with 76% of them showing acceptance for the chamber. Regarding minor side effects (ESm), the highest percentages (42%) are related to yawning, swallowing and head shaking. The major side effects were limited to 2% of the animals that showed signs of barotrauma, never restraining therapy. The etiologies with the highest prescription were neurological (n = 29), traumatic (n = 14) and metabolic (n = 7), with best results shown after elevated ATA treatments, resulting on 64% (32/50) of the patients treated with ATA higher than 2,0. It was also proven that the average of ATA values presented a statistical significance tendency in relation to age ($p = 0,087$).

Keywords: oxygen, hyperbaric chamber, hyperbaric oxygen therapy, absolute atmospheres, minor and major side effects.

Resumen

La oxigenoterapia hiperbárica (OTH) consiste en respirar una alta dosis (100%) de oxígeno bajo condiciones hiperbáricas, es decir, dentro de una cámara hiperbárica y bajo una presión superior a 1,4 ATA (6psi), tomando en cuenta que hasta 3,0 ATA (29,4psi) se considera una terapia segura.

El objetivo principal de este estudio consistió en identificar si la OTH causa efectos secundarios en el paciente y cuáles. Así mismo, de esos efectos secundarios se identificaron los menores y mayores experimentados durante dicha terapia. Este estudio también pretendió registrar cuáles etiologías tenían la prescripción más alta y más baja para la terapia de oxígeno hiperbárico, además de encontrar pautas para el tratamiento de las mismas.

Con este fin, se utilizó una muestra de población de 50 pacientes (44 perros y 6 gatos) los cuales se sometieron a la OTH en el Centro de Reabilitação e Regeneração Animal de Lisboa.

Los resultados obtenidos revelaron que la OTH es una terapia bien aceptada para todos los pacientes, con un 76% de ellos mostrando aceptación por la cámara. Con respecto a los efectos secundarios menores (ESm), los porcentajes más altos (42%) se refieren al acto de bostezar, tragar y sacudir la cabeza. Los efectos secundarios mayores se observaron apenas en el 2% de los animales que mostraron signos de barotrauma, sin impedir la realización de la terapia.

Además, se observó que las etiologías con mayor prescripción fueron las de origen neurológico (n = 29), traumático (n = 14) y metabólico (n = 7), y que todas se benefician utilizando ATA elevadas, con el 64% (32/50) de la muestra sometida a un tratamiento con ATA superior a 2,0. También se comprobó que el promedio de los valores de ATA presentó una tendencia con significancia estadística en relación con la edad ($p = 0,087$).

Palavras clave: oxígeno, cámara hiperbárica, oxigenoterapia hiperbárica, atmósferas absolutas (ATA), efectos secundarios menores y mayores.

Abreviaturas e Símbolos

ADP - Adenosina Difosfato

AFAST - Abdominal Focused Assessment with Sonography for Trauma, Triage and Tracking

ATA - Atmosferas Absolutas

Atm - Atmosfera

ATP - Adenosina Trifosfato

APTT - Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada

BID - Duas vezes por dia (do latim “*bis in die*”)

Ca²⁺ - Cálcio

CCRP - Certified Canine Rehabilitation Practitioner

CTE - Cadeia Transportadora de Eletrões

CRAA - Centro de Reabilitação Animal da Arrábida

CR²AL - Centro de Reabilitação e Regeneração Animal de Lisboa

DDIV - Doença do Disco Intervertebral

ECHM - European Committee for Hyperbaric Medicine

E_M - Etiologia Metabólica

E_N - Etiologia Neurológica

eNos - Epitelial Nitric Oxide Syntase

ESm - Efeitos Secundários Menores

ESM - Efeitos Secundários Maiores

E_T - Etiologia Trauma

FA - Frequência Absoluta

FR - Frequência Relativa

FSW - Feet Sea Water

H⁺ - Hidrogénio

H₂O₂ - Peróxido de Hidrogénio

HMGB1 - High Mobility Group Protein

HVA - Hospital Veterinário da Arrábida

HVM - Hyperbaric Veterinary Medicine

iNos - Induced Nitric Oxide Syntase

Kgf/cm² - Quilograma-força por centímetro quadrado

MSW - Meters Sea Water

NO - Óxido Nítrico

NOS - Nitric Oxide Syntase

nNos - Neuronal Nitric Oxide Syntase

O.A. - Osteoartrite

O₂ - Oxigénio

O₂⁻ - Anião Superóxido

OH⁻ - Radical Hidroxilo

OTH - Oxigenoterapia Hiperbática

Ω - Ohm

PAAF - Punção Aspirativa por Agulha Fina

PT - Tempo de Protrombina

POCUS - Point-of-Care Ultrasound

Psi - Pounds per square inch

ROS - Reactive Oxygen Species

SID - Uma vez por dia (do latim “*semel in die*”)

TC - Tomografia Computorizada

TFAST - Thoracic and Focused Assessment with Sonography for Trauma, Triage and Tracking

UHMS - Undersea & Hyperbaric Medical Society

VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor

VHMS - Veterinary Hyperbaric Medicine Society

Índice Geral

Índice Geral	8
Índice de Tabelas	11
Índice de Figuras	12
Índice de Gráficos	13
Índice de Apêndices e Anexos	14
Capítulo I	15
1. Relatório de Estágio Curricular	15
1.1 Descrição das Atividades.....	15
1.2 Casuística	16
1.3 Espécie Animal	16
1.4 Área Clínica	17
1.4.1 Medicina Física e de Reabilitação.....	17
1.4.2 Clínica Médica	18
1.4.3 Clínica Cirúrgica	19
1.4.4 Medicina de Urgências.....	20
1.4.5 Medicina Preventiva.....	20
1.5 Exames Complementares de Diagnóstico.....	20
Capítulo II	22
1. Oxigenoterapia Hiperbárica na Prática Clínica	22
1.1 Definição de Câmara Hiperbárica.....	22
1.1.1 Oxigenoterapia Hiperbárica	22
1.1.2 História da Câmara Hiperbárica.....	22
1.1.3 Tipos de Câmaras Hiperbáricas	24
1.2 Unidades de Pressão e de Trabalho	25
1.3. Leis Hiperbáricas	26
1.4 Fisiologia da Oxigenoterapia Hiperbárica	27
1.4.1 Solubilidade do Oxigénio no Plasma	29
1.4.2 Oxigenação Tecidular	30
1.5 Efeitos do Oxigénio Sob Condições Hiperbáricas.....	32
1.5.1 Fenómeno Energético Mitocondrial.....	32
1.5.2 Fatores de Crescimento / Angiogénese	33
1.5.3 Poder Antimicrobiano	34

1.5.4 Inflamação e Sistema Imunitário	35
1.5.5 Vasoconstrição	36
1.6 Câmara Hiperbárica e o Óxido Nítrico	36
1.7 Aplicabilidade da Câmara Hiperbárica	39
1.7.1 Medicina Humana e Medicina Veterinária	39
1.7.1.1 Embolia Gasosa	41
1.7.1.2 Intoxicação por Monóxido de Carbono	41
1.7.1.3 Miosite por Clostridium e Mionecrose (Gangrena Gasosa)	42
1.7.1.4 Lesões Traumáticas / Isquémicas	42
1.7.1.5 Síndrome Descompressiva	43
1.7.1.6 Doenças Arteriais	43
1.7.1.7 Anemias Graves	44
1.7.1.8 Abscessos Intracranianos	44
1.7.1.9 Infecções Tecidulares (Fascitis Necrosante)	45
1.7.1.10 Osteomielite Refratária	45
1.7.1.11 Lesões Radio-induzidas	46
1.7.1.12 FLAP's Dérmicos Comprometidos	46
1.7.1.13 Queimaduras Agudas	47
1.7.1.14 Perda de Audição Espontânea	47
1.8 Aplicabilidade na Medicina Veterinária	48
1.9 Complicações, Riscos e Efeitos Secundários	49
1.9.1 Barotrauma	49
1.9.2 Toxicidade do Oxigénio	50
1.9.3 Hipoglicémia em Doentes Diabéticos	50
1.9.4 Ansiedade por Confinamento	51
1.9.5 Síndrome Descompressiva	51
1.10 Contraindicações	51
1.11 Segurança e Maneio	52
Capítulo III.....	53
1. Objetivos do Estudo	53
1.1 Material e Métodos	53
1.1.1 Amostra Populacional do Estudo	53
1.1.2 Critérios de Seleção	54

1.1.3 Desenho do Estudo.....	54
1.1.4 Protocolo da Oxigenoterapia Hiperbárica do Estudo.....	55
1.1.5 Recolha de Dados Clínicos	58
1.1.6 Análise Estatística	60
1.2 Resultados.....	60
1.3 Discussão	67
1.3.1 Discussão da Etiologia Neurológica	70
1.3.2 Discussão da Etiologia Trauma.....	71
1.3.3 Discussão da Etiologia Metabólica	71
1.4 Conclusão.....	73
2. Referências Bibliográficas.....	74

Índice de Tabelas

Tabela 1. Distribuição da Casuística por Área Clínica (%).....	17
Tabela 2. Distribuição da Casuística na Área de Medicina Física e de Reabilitação Funcional (%)	18
Tabela 3. Distribuição da Casuística na Área de Clínica Médica (%)	19
Tabela 4. Distribuição da Casuística na Área de Clínica Cirúrgica (%)	19
Tabela 5. Distribuição da Casuística na Área de Medicina Preventiva (%).....	20
Tabela 6. Distribuição da Casuística Relativa aos Meios Complementares de Diagnóstico (%).....	21
Tabela 7. Conteúdo de Oxigénio no Sangue e Plasma nas Diferentes Atmosferas.....	30
Tabela 8. Fatores Secundários de Menor e Maior Efeito Considerados no Estudo	58
Tabela 9. Distribuição dos Três Grupos Etiológicos da Amostra Populacional	61
Tabela 10. Distribuição da Amostra Populacional na Etiologia Neurológica.....	63
Tabela 11. Distribuição da Amostra Populacional na Etiologia Trauma	64
Tabela 12. Distribuição da Amostra Populacional na Etiologia Metabólica.....	65
Tabela 13. Distribuição da Amostra Populacional da E_N por Total e Média de Tratamentos	67
Tabela 14. Distribuição da Amostra Populacional da E_T por Total e Média de Tratamentos.....	67
Tabela 15. Distribuição da Amostra da E_M por Total e Média de Tratamentos	67

Índice de Figuras

Figura 1. Modelo de Difusão do Oxigénio.....	31
Figura 2. Aplicabilidade da Oxigenoterapia Hiperbárica.....	40
Figura 3. Modelo da Câmara Hiperbárica	55
Figura 4. Circuito de Garrafas de Oxigénio que Fornece a Câmara Hiperbárica.....	56

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Distribuição da Casuística por Espécie Animal (%)	16
Gráfico 2. Representação de um Ciclo de Tratamento da OTH a 2.0 ATA (14,7psi) e 2,8 ATA (27psi)	57
Gráfico 3. Distribuição da Amostra por Etiologia Referenciada.....	62
Gráfico 4. Distribuição da População com Etiologia Neurológica nas Diferentes Doenças	62
Gráfico 5. Distribuição da Amostra da Etiologia Trauma nas Diferentes Categorias	63
Gráfico 6. Distribuição da Amostra da Etiologia Metabólico nas Diferentes Doenças.....	64

Índice de Apêndices e Anexos

Capa de Apêndices e Anexos	I
Apêndice I. Unidades de Pressão e de Trabalho Relacionadas com a Oxigenoterapia Hiperbárica e Comportamento do Diâmetro/Volume das Bolhas de Ar	II
Apêndice II. Tabela de Monitorização dos Doentes	III
Anexo I. Certificado <i>Hyperbaric Veterinary Medicine</i>	IV
Anexo II. Certificado Linde	V

Capítulo I

1. Relatório do Estágio Curricular

O presente relatório de estágio tem como objetivo a descrição do trabalho realizado ao longo dos meses de Setembro e Outubro de 2018 e de Fevereiro e Março de 2019, período durante o qual foi realizado o estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. As atividades foram desenvolvidas no Hospital Veterinário da Arrábida (HVA) e no Centro de Reabilitação Animal da Arrábida (CRAA) sob orientação da Dra. Ângela Martins.

O estágio focou-se principalmente nas áreas da reabilitação, clínica médica e cirúrgica de animais de companhia, fundamental para a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso bem como para a aquisição de novos, indo de encontro ao propósito do mesmo.

1.1 Descrição das Atividades

As atividades desenvolvidas no estágio foram maioritariamente sob a supervisão da Dra. Ângela Martins. Foram realizadas consultas de neuro-reabilitação funcional, cirurgias e resolução de casos clínicos. Na área de diagnóstico foram executadas análises sanguíneas, estudos radiológicos, ecografias, assim como procedimentos inerentes à prática hospitalar e de internamento, tais como administração de fármacos, monitorização dos doentes e realização de procedimentos terapêuticos.

Na área da clínica cirúrgica, foram realizados acompanhamentos de cirurgia, desde a avaliação pré-cirúrgica, planeamento cirúrgico, elaboração e execução de protocolo anestésico, realização de tarefas como ajudante de cirurgião, circulante e monitorização anestésica. Como complemento destas atividades foi realizado o acompanhamento dos doentes no que concerne ao pré, intra e pós-cirúrgico.

Relativamente à especialidade de medicina física e de reabilitação funcional, atividade de maior relevo no decurso do estágio, foram realizados os seguimentos de diversos casos desde a primeira consulta de especialidade, o exame de reabilitação funcional, o diagnóstico e a elaboração do respetivo protocolo de reabilitação, assim como a execução dos mesmos. Estes protocolos apresentavam-se nas seguintes modalidades terapêuticas: cinesioterapia, treino locomotor terrestre e aquático, laserterapia classe IV e classe IIIB, eletromioestimulação, ultra-sons, diatermia, entre outras.

Durante o período de estágio em alguns casos foi necessário a deslocação à Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa (FMV-UL) para realização de Tomografia Computorizada (TC), sob orientação do Professor Doutor António Ferreira.

Outras atividades foram realizadas tais como a participação em palestras lecionadas pela Dra. Ângela Martins sobre manejo da dor, medicina de urgência e cuidados intensivos e medicina física e reabilitação funcional.

1.2 Casuística

A casuística está apresentada em frequência absoluta (FA), número total de casos observados e em frequência relativa (FR), comparação entre os casos observados e o universo total, apresentando-se sob a forma de percentagem segundo a seguinte fórmula: $FR = (FA/FA_{total} \times 100)$.

Os dados foram divididos em cinco áreas de intervenção, ou seja, medicina física e reabilitação funcional, clínica médica, clínica cirúrgica, medicina de urgência e medicina preventiva.

O conjunto de dados apresentados foi referente ao número de casos observados, o que na prática poderia não corresponder ao número total de doentes observados, uma vez que o mesmo doente pode apresentar mais de uma doença e ter necessitado de realizar mais do que um exame complementar de diagnóstico.

1.3 Espécie Animal

O Gráfico 1 representa a frequência das espécies nas consultas. A espécie mais frequentemente observada foram os cães (80%), seguindo-se os gatos (20%) e por último, os animais exóticos, que se tratou apenas de um caso.

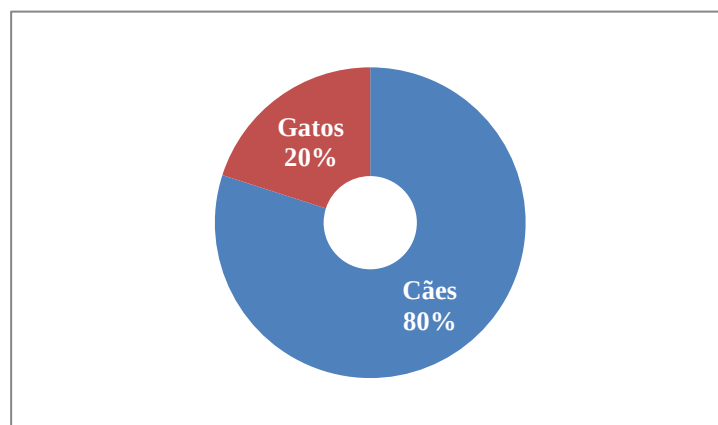


Gráfico 1. Distribuição da Casuística por Espécie Animal (%)

1.4 Área Clínica

Como pode ser verificado na Tabela 1, a área que mais se destacou durante o estágio curricular foi a de medicina física e de reabilitação funcional (48,3%) seguida da área de clínica médica (19,1%), clínica cirúrgica (13,1%), medicina de urgência (9,5%) e por último a de medicina preventiva (10,0%).

Tabela 1. Distribuição da Casuística por Área Clínica (%)

Área Clínica	Cães	Gatos	Total	
	FA	FA	FA	FR
Medicina Física e de Reabilitação Funcional	569	60	629	48,3%
Clínica Médica	156	93	249	19,1%
Clínica Cirúrgica	126	44	170	13,1%
Medicina de Urgência	100	24	124	9,5%
Medicina Preventiva	90	40	130	10,0%
Total	1041	261	1302	100%

FA – Frequência Absoluta; FR – Frequência Relativa.

1.4.1 Medicina Física e de Reabilitação Funcional

A Tabela 2 demonstra os casos observados na área da medicina física e de reabilitação funcional que foram maioritariamente do foro neurológico, tanto em animais internados no CRAA como daqueles em regime ambulatorio para reabilitação.

A doença neurológica mais frequente foi a hérnia discal de Hansen tipo I, comum em raças condrodistróficas. As hérnias de Hansen tipo II foram menos frequentes, seguindo-se as doenças como a síndrome vestibular periférica, o tromboembolismo fibrocartilagenoso e as discoespondilites.

Em relação à neurolocalização, a maioria das lesões incidiu na região toracolombar uma vez que anatomicamente essa é a zona da terminação do ligamento intercapital, levando a uma maior instabilidade e menor sustentação nesta região anatómica.

A nível ortopédico destacaram-se a displasia da anca e a osteoartrite, sobretudo em animais de porte médio a grande e/ou geriátricos, bem como as contraturas musculares,

muitas vezes secundárias a um problema primário. O uso das modalidades terapêuticas foi recorrente quando havia uma abordagem multimodal da reabilitação funcional, sendo a laserterapia classe IV frequentemente utilizada devido à sua multifuncionalidade, nomeadamente no manejo da dor, da redução da inflamação e cicatrização de feridas.

Com relação à frequência de utilização destas modalidades terapêuticas, de forma decrescente pode-se referir que, a eletromioestimulação, a crioterapia compressiva, os ultrassons, a magnetoterapia e as ondas-choque, foram aquelas utilizadas.

Tabela 2. Distribuição da Casuística na Área de Medicina Física e de Reabilitação Funcional (%)

Medicina Física e de Reabilitação Funcional	Cães	Gatos	Total	
	FA	FA	FA	FR (%)
Neurológico	381	41	422	67,1%
Ortopédico/Musculo-esquelético	188	19	207	32,9%
Total	569	60	629	100%

FA – Frequência Absoluta; FR – Frequência Relativa.

1.4.2 Clínica Médica

Em relação à medicina interna, as especialidades que mais se destacaram ao longo do estágio foram a neurologia (18,1%), oncologia (16,9%), ortopedia e doenças musculo-esqueléticas (12,4%).

A casuística apresentada pode ser atribuída ao facto de que o HVA/CRAA ser um centro de referência na área de reabilitação funcional e, também possuir um elevado número de doentes geriátricos internados no CRAA, levando a uma maior incidência de doenças do foro oncológico. Também associado aos doentes do CRAA, surgem os casos de dermatologia, sobressaindo as doenças como as piodermites, lesões cutâneas e dermatofitoses, todas relacionadas ao estado de mobilidade reduzida, imunossupressão e decúbito prolongado.

A Tabela 3 representa a distribuição casuística das diferentes áreas de clínica médica.

Tabela 3. Distribuição da Casuística na Área de Clínica Médica (%)

Clínica Médica	Cães	Gatos	Total	
	FA	FA	FA	FR
Cardiologia	7	2	9	3,6%
Dermatologia	9	7	16	6,4%
Doenças Infeciosas e Parasitárias	10	3	13	5,2%
Endocrinologia	7	2	9	3,6%
Gastroenterologia e Glândulas Anexas	7	11	18	7,2%
Ginecologia, Andrologia e Obstetrícia	5	4	9	3,6%
Neurologia	31	14	45	18,1%
Oftalmologia	2	1	3	1,2%
Oncologia	27	15	42	16,9%
Ortopedia e Músculo-esquelético	20	11	31	12,4%
Otorrinolaringologia	4	2	6	2,4%
Pneumologia	9	11	20	8,0%
Urologia e Nefrologia	6	7	13	5,2%
Toxicologia	12	3	15	6,0%
Total	156	93	249	100%

FA – Frequência Absoluta; FR – Frequência Relativa.

1.4.3 Clínica Cirúrgica

Nesta área, as cirurgias de tecidos moles foram as mais representadas, sobressaindo as orquiectomias e ovariohisterectomias, laparotomias exploratórias, mastectomias radicais e nodulectomias, como se pode observar na Tabela 4.

A cirurgia plástica e reconstrutiva foi observada em 11,2% dos casos e a cirurgia ortopédica representou 8,2% dos casos, sendo estas realizadas pelo Dr. Rodrigo Bom ou pelo Dr. António Martinho em regime ambulatório.

Tabela 4. Distribuição da Casuística na Área de Clínica Cirúrgica (%)

Clínica Cirúrgica	Cães	Gatos	Total	
	FA	FA	FA	FR
Cirurgia de Tecidos Moles	116	40	156	91,8%
Cirurgia Ortopédica	10	4	14	8,2%
Cirurgia Plástica e Reconstrutiva	12	7	19	11,2%
Total	126	44	170	100%

FA – Frequência Absoluta; FR – Frequência Relativa.

1.4.4 Medicina de Urgências

As urgências foram a quarta maior área sobre a qual incidiu o estágio, sendo as urgências respiratórias, traumáticas, neurológicas e intoxicações as mais representativas deste tipo de medicina (9,5%).

1.4.5 Medicina Preventiva

A medicina preventiva representou o menor número de casos quando comparada com os outros tipos de medicina. Esta área inclui a identificação eletrónica, desparasitação, imunoprofilaxia, exame clínico e de estado geral e educação dos tutores para certos cuidados que devem ter com o animal de companhia, como representado na Tabela 5.

Tabela 5. Distribuição da Casuística na Área de Medicina Preventiva (%)

Medicina Preventiva	Cães	Gatos	Total	
	FA	FA	FA	FR
Desparasitações	50	13	63	48,5%
Vacinações	40	27	67	51,5%
Total	90	40	130	100%

FA – Frequência Absoluta; FR – Frequência Relativa.

1.5 Exames Complementares de Diagnóstico

Os exames complementares de diagnóstico foram realizados para a monitorização/estado dos doentes.

A Tabela 6 representa o número de exames complementares efetuados ao longo do período de estágio, sobressaindo as análises bioquímicas e hematológicas dado que constituem o painel geral básico para uma abordagem clínica um pouco mais detalhada ao doente. Contudo, o electrocardiograma foi o segundo exame que apresentou maior expressão uma vez que faz parte do protocolo de monitorização, tanto em animais cardíacos, como em cuidados intensivos e geriátricos, sendo usado 2 a 3 vezes por dia no HVA/CRAA.

A ecografia foi também o exame complementar que se destacou visto que houve um número elevado de consultas que onde a mesma foi necessária. As técnicas com maior utilização foram as técnicas rápidas de urgência (AFAST, TFAST e POCUS), que possibilitavam um rápido diagnóstico assim como auxiliavam o processo de estabilização e

monitorização do doente em urgência de forma rápida e minimamente invasiva. As ecocardiografias foram realizadas pelo Dr. Pedro Parreira.

No decorrer do estágio, foi possível assistir a exames de Tomografia Computorizada referenciados pela FMV-UL, sob orientação do Professor Doutor António Ferreira.

Tabela 6. Distribuição da Casuística Relativa aos Meios Complementares de Diagnóstico (%)

Exames Complementares de Diagnóstico	Cães	Gatos	Total	
	FA	FA	FA	FR
Hemograma	180	21	201	17,3%
Análises Bioquímicas	113	66	179	15,4%
Análises Endócrinas	37	17	54	4,6%
Ionograma	16	6	22	1,9%
Radiografia	84	13	97	8,3%
Ecocardiografia	9	34	43	3,7%
Ecografia (abdominal, AFAST e POCUS)	123	62	185	15,9%
Electrocardiograma	243	45	288	24,8%
PAAF	4	3	7	0,6%
Tempos de Coagulação (PT e APTT)	28	19	47	4,0%
Teste de Fluoresceína	21	7	28	2,4%
Tomografia Computorizada	3	0	3	0,3%
Urianálise	6	3	9	0,8%
Total	867	296	1163	100%

FA – Frequência Absoluta; FR – Frequência Relativa; AFAST - Abdominal Focused Assessment with Sonography for Trauma, Triage and Tracking; POCUS - Point-of-Care Ultrasound; PAAF – Punção Aspirativa por Agulha Fina; PT- Tempo de Protrombina; APTT – Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada.

Capítulo II

1. Oxigenoterapia Hiperbárica na Prática Clínica

1.1 Definição de Câmara Hiperbárica

A câmara hiperbárica é uma câmara pressurizada a uma pressão superior à do nível do mar, sendo esta de 1 atmosfera absoluta (ATA), permitindo ao doente ficar exposto a 100% de oxigénio, num determinado período de tempo e sabendo que, a partir de 1,4 ATA, é possível obter-se resultados terapêuticos segundo a *Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS)* e Memar e colaboradores (2019).

1.1.1 Oxigenoterapia Hiperbárica

A oxigenoterapia hiperbárica (OTH) consiste na administração pela via inalatória de uma alta dose (100%) de oxigénio sob condições hiperbáricas, ou seja, dentro de uma câmara hiperbárica e sujeito a uma pressão superior a 1,4 ATA (Memar *et al.*, 2019). Esta pode ser utilizada como um medicamento e por isso, prescrita com uma dose específica, tendo ainda potenciais efeitos secundários e contraindicações (Sheffield & Smith, 2002). Deste modo, o tratamento hiperbárico tem também, uma concentração mínima efetiva e uma concentração máxima efetiva, a partir da qual o oxigénio tem um papel tóxico (Sheffield & Smith, 2002).

Na utilização médica, de acordo com a doença presente, pode ser considerado como tratamento primário ou como tratamento adjuvante, tanto em situações de manejo conservativo e/ou cirúrgico. Em consideração a este último pode ser aplicada numa abordagem pré e/ou pós-cirúrgica (Gesel, 2008b; Shah, 2010).

1.1.2 História da Câmara Hiperbárica

A história da câmara hiperbárica está diretamente relacionada com a prática de mergulho e a medicina subaquática, tendo sido os primeiros tratamentos realizados pelo inglês Henshaw em 1664, no que por ele era considerado como uma câmara hermética (“domicilium”) (Henshaw, 1664; Choudhury, 2018).

Segundo a informação histórica, a criação da primeira câmara hiperbárica precede a descoberta do oxigénio (1662 vs 1775) contudo, devido à possibilidade de ocorrência de sintomatologia e sinais clínicos indicativos de toxicidade do oxigénio, a aplicação clínica da câmara hiperbárica foi reduzida durante cerca de cem anos (Jain & Baydin, 2009).

A primeira câmara hiperbárica foi criada nos Estados Unidos em 1861, contudo devido à ocorrência de estados convulsivos secundários devidos à toxicidade do oxigénio, esta terapêutica foi associada a um efeito clínico negativo. Em 1887, Valenzuela reportou a primeira correlação positiva da utilização da OTH, através de uma experiência realizada em coelhos, com apresentação de menores índices febris e maiores índices de sobrevivência, após a inoculação de substâncias pútridas (Valenzuela, 1887).

Em 1891 na medicina humana, também nos Estados Unidos, foi introduzida a OTH na terapêutica das doenças do foro neurológico, embora tenha sido apenas após a primeira guerra mundial que a sua utilização se tornou mais frequente (Choudhury, 2018).

A OTH teve sucesso em 1920 com o Dr. Cunningham que utilizou a maior câmara hiperbárica até à data, no tratamento de diversas doenças. Em 1923, esta mesma câmara sofreu um acidente, tendo esta rebentado devido a uma rutura de gás, na altura sem danos físicos para os ocupantes (Jain & Baydin, 2009). Já um segundo acidente, devido a falha mecânica, ocorreu resultando na morte de todos os seus ocupantes e levando à criação de uma nova câmara em 1928, com capacidade para doze camas. Contudo, a associação médica americana censurou a sua conduta, por nunca ter reportado os seus estudos como contributo científico (Choudhury, 2018).

Foi com Behnke & Shaw em 1937 que se deu o início ao uso do oxigénio hiperbárico para tratar a síndrome de descompressão dos mergulhadores (Jain & Baydin, 2009; Edwards, 2010b; Pollock & Buteau, 2017). Por outro lado, em 1938, Ozorio de Almeida e Costa, reportou o tratamento de doentes leprosos (Ozorio de Almeida & Costa, 1938).

A partir destas datas, a OTH foi documentada como tratamento de intoxicações por monóxido de carbono, gangrena gasosa e osteomielite (Choudhury, 2018).

Em 1956/1960, Ita Boerema demonstrou que a 3 ATA, esta terapia foi capaz de fornecer oxigénio plasmático suficiente para exceder as necessidades metabólicas totais de todo o organismo. Essa experiência (“Life Without Blood”) demonstrou que os porcos aos quais foram retirados todos os eritrócitos (depois de sangrados), foram capazes de sobreviver apenas com o oxigénio plasmático que receberam ao longo da OTH (Boerema *et al*, 1960).

Em 1967 a UHMS regulamentou as indicações terapêuticas, nas quais foi recomendado o uso da câmara hiperbárica. Esta sociedade foi criada por um pequeno grupo de cientistas que sentiam que a investigação acerca da medicina do mergulho/subaquática devia ser promovida (Lindell & Weaver, 2014b).

Com o Dr. Neubauer em 1983, foi fundada a *American College of Hyperbaric Medicine*, tendo tido um papel primordial na regulamentação, orientação e desenvolvimento na terapêutica médica, assim como no design da própria câmara (Choudhury, 2018).

Em 1993 esta mesma sociedade criou um jornal científico (*Undersea and Hyperbaric Medicine Journal*) onde até aos dias de hoje, publica e atualiza toda a informação relativa à medicina hiperbárica com vista ao seu desenvolvimento, promoção de protocolos de tratamento adequados e criação de normas/guias de uso, harmonizadas para toda a comunidade científica. Realiza ainda cursos, creditações, workshops e encontros internacionais anuais para discussão da temática da medicina hiperbárica (Lindell & Weaver, 2014b).

Com o objetivo de alcançar um acordo nas várias vertentes da OTH, existe também o *European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM)* que organiza desde 1994, conferências nas quais é feita uma revisão completa da literatura e atualizações acerca da medicina da OTH.

Apesar das indicações terapêuticas para humanos e animais serem idênticas, foi criada a *Veterinary Hyperbaric Medicine Society (VHMS)* que se dedica especialmente à medicina veterinária e tem como missão a divulgação de linhas orientativas de segurança e boas práticas, bem como a promoção e a educação contínua do mundo veterinário através de comunicações, fóruns, palestras e publicações científicas.

1.1.3 Tipos de Câmaras Hiperbáricas

As câmaras existentes classificam-se em três categorias, consoante o seu formato/estrutura, ocupação e diferenciação em funcionamento (Kindwall, 1999b):

- a) Classe A / Multilugar;
- b) Classe B / Monolugar;
- c) Classe C / Animal.

A câmara multilugar ou tipo A é dedicada ao uso humano, estando preparada para suportar uma ou mais pessoas (doentes, médicos e técnicos). Neste tipo de câmara cada doente respira 100% de oxigénio hiperbárico com recurso a máscaras, capacetes de oxigénio hiperbárico ou ainda, tubos endotraqueais (Çimşi *et. al*, 2009; Edwards, 2010a; Shah, 2010).

O tipo B ou monolugar, também dedicada a uso humano, é de uso individual, onde todo o ambiente da câmara se encontra pressurizado, recebendo o doente oxigénio diretamente através da respiração (Gill & Bell, 2004; Edwards, 2010a; Shah, 2010).

O tipo C é de uso veterinário, aplica-se apenas a ocupação animal, onde toda a câmara se encontra pressurizada e o doente inala diretamente o oxigénio.

1.2 Unidades de Pressão e de Trabalho

A pressão é definida como uma força por unidade de área e é normalmente expressa em bars, atmosferas (atm) e ainda, em libras por polegada quadrada (*psi-pounds per square inch*) ou quilogramas-força por centímetro quadrado (kgf/cm^2) (Kindwall, 1999b; Department of the Navy, 1999; Sheffield, 2019).

Ao nível do mar a pressão atmosférica é de cerca de 1 quilograma-força por cada centímetro quadrado (1kgf/cm^2), aproximadamente 1 bar ou 760 milímetros de mercúrio (mmHg) ou 14,7 psi. Uma atmosfera corresponde a 14,7 psi e duas atmosferas correspondem a 29,4 psi (Kindwall, 1999; Department of the Navy, 1999; Sheffield, 2019).

A pressão *gauge* é aquela que é medida por qualquer manómetro medidor de pressão, isto é, a diferença entre o que está a ser medido e a pressão atmosférica, sendo expressa pelas unidades do mesmo manómetro. Ainda que o manómetro esteja calibrado a zero ao nível do mar, a pressão absoluta real não deixa de ser uma atmosfera (1 atm) (Kindwall, 1999b; Department of the Navy, 1999; Sheffield, 2019).

A pressão real ou pressão total, aplicada pela câmara hiperbárica, traduz-se em atmosferas absolutas (ATA), sendo a pressão absoluta a soma da pressão *gauge* com a pressão atmosférica. Assim, ao trabalharmos com a câmara hiperbárica falamos em ATA e unidades psi, sendo que 1 ATA corresponde a 0 psi/760 mmHg, 2 ATA a 14,7 psi/1520 mmHg e 3 ATA a 29,4/2280 mmHg (Kindwall, 1999b; Department of the Navy, 1999; Sheffield, 2019).

Na realidade, ao recorrermos a ATA, é como se estivéssemos a trabalhar em profundidades maiores que a que nos encontramos agora (nível do mar, 1 ATA). Assim, 2 ATA correspondem a 10 metros (MSW-meters sea water) ou 33 pés (FSW-feet sea water) de profundidade e 3 ATA a 20 metros ou 66 pés (Kindwall, 1999b; Department of the Navy, 1999; Sheffield, 2019).

A OTH, ao ser prescrita como um procedimento médico, o doente deve receber o oxigénio por inalação dentro de uma câmara hiperbárica a uma pressão de pelo menos 1,4

ATA (para que tenha efeitos terapêuticos) (Memar *et al.*, 2019). Só deste modo é que o procedimento está de acordo com a UHMS.

Assim sendo, pressões inferiores a 1,4 ATA em terapêuticas hospitalares de prescrição de oxigénio a 100% a 1 atmosfera de pressão ou exposição de partes isoladas do corpo a 100% de oxigénio não são consideradas OTH (Feldmeier *et al.*, 2005; Shah, 2010).

No Anexo I pode-se observar as várias medidas utilizadas e relacionadas com a OTH e entender o que ocorre em termos de diâmetro/volume das bolhas de ar presentes no organismo do doente ao longo do tratamento hiperbárico/mudança de atmosferas. Desta forma, sempre que dobramos a pressão, o volume de gás reduz-se para metade e triplicando a pressão, o volume de gás reduz-se para um terço.

1.3 Leis Hiperbáricas

No sentido de compreender o mecanismo da câmara hiperbárica é necessário entender quais os efeitos fisiológicos da terapêutica e em que as leis fundamentais se assentam, que são descritas, segundo a International ATMO (2019):

1. **A lei de Boyle** estabelece que a uma dada temperatura, a pressão e o volume são inversamente proporcionais e que a densidade de um gás é diretamente proporcional à pressão. Consequentemente, quanto maior a pressão a que um doente está submetido menor o volume ocupado por qualquer gás presente dentro do seu organismo. Um exemplo prático desta lei é demonstrado no que ocorre aos alvéolos pulmonares. O volume alveolar vai diminuindo à medida que a pressão aumenta, assim, as partículas de oxigénio presentes nos alvéolos tornam-se mais densas e concentradas que nos tecidos, tornando possível uma maior passagem de oxigénio para os capilares e espaço intersticial (Sheffield, 2019).
2. **A lei de Dalton** declara que a soma das pressões parciais de cada gás presente em solução dita a pressão total de um gás (Gill & Bell, 2004). Assim, segundo esta lei, conseguiremos aumentar a concentração de oxigénio inspirada se administrarmos 100% de oxigénio a uma pressão mais elevada (Choudhury, 2018; Sheffield, 2019).
3. **A lei de Henry** afirma que, a uma temperatura constante, a quantidade de um gás que se dissolve num líquido é proporcional à pressão parcial daquele gás, ou seja, quanto maior for a pressão, maior a quantidade de gás (oxigénio) que pode ser dissolvida num líquido (sangue). Assim, à medida que a pressão de oxigénio

aumenta nos alvéolos sob condições hiperbáricas, uma maior quantidade irá poder ser dissolvida no sangue e consequentemente, ser transportada até aos tecidos (Gill & Bell, 2004; Edwards, 2010a; Choudhury, 2018; Sheffield, 2019).

4. **A lei de Graham** (difusão gasosa) estabelece que um gás difunde-se de uma área de maior pressão para uma área de menor pressão. Logo, à medida que aumentamos a tensão em oxigénio nos alvéolos, sangue e capilares, a oxigenação tecidual irá, segundo esta lei, também aumentar, uma vez que o oxigénio irá mover-se dos alvéolos para os capilares e destes para os tecidos envolventes (Sheffield, 2019).

Ao longo do processo de pressurização da câmara, conclui-se que segundo a lei de Boyle, o volume de gás presente em espaços cavitários vai diminuir (Edwards, 2010a) e pela lei de Dalton, a pressão parcial de oxigénio e de cada um dos outros gases vai aumentar. Para além disso, a lei de Henry reporta que a quantidade de oxigénio dissolvida no plasma vai aumentar (Edwards, 2010a) e ainda, a lei de Graham estabelece que, deste modo, a oxigenação tecidual evolui de forma positiva (International ATMO, 2019).

Já no processo de despressurização da câmara o contrário também se verifica, tendo apenas de ser referido que a tensão em oxigénio da pele mantém-se elevada 10% relativamente ao normal durante três horas após uma sessão de OTH (Wells *et al.*, 1977). Está também documentado que a tensão em oxigénio permanece elevada após uma hora do final do tratamento numa ferida de um rato (Rollins *et al.*, 2006).

Assim, aquando da pressurização da câmara, o volume de gás presente nos espaços cavitários, como nos condutos auditivos, seios nasais, pulmões, trato gastrointestinal, entre outros, ocorre uma reação ao aumento de pressão diminuindo de tamanho como antes referido (Edwards, 2010a).

1.4 Fisiologia da Oxigenoterapia Hiperbárica

A OTH é suportada por dois princípios físicos presentes no meio hiperbárico, sendo eles os efeitos mecânicos da pressão e o aumento da oxigenação tecidual (Sheffield & Smith, 2002). A nível celular, o oxigénio alcança os tecidos através do sangue apenas de duas formas, ligado à hemoglobina ou em suspensão no plasma sanguíneo (Çimşit *et al.*, 2009).

Uma vez que a hemoglobina se encontra saturada a 97% ao nível do mar, o acréscimo de 3% que iremos provocar não é a chave da OTH. Contudo, e apenas sob

condições hiperbáricas, conseguimos que enormes quantidades de oxigénio sejam adicionadas ao plasma sanguíneo (Çimşit *et al.*, 2009; Edwards, 2010a). Assim, o tratamento hiperbárico aumenta o conteúdo plasmático em oxigénio sendo proporcional à pressão inspirada de oxigénio (Gill & Bell, 2004; Çimşit *et al.*, 2009).

Teoricamente com 100% de oxigénio a 2,5 ATA, existe oxigénio suficiente dissolvido no plasma em solução, para suprir todas as necessidades do organismo (em repouso) sem a necessidade do oxigénio ligado à hemoglobina (Edwards, 2010a).

Em condições atmosféricas normais, apenas 1,5% de todo o oxigénio transportado pelo sangue está dissolvido no plasma, o resto encontra-se ligado à hemoglobina (Sheffield & Smith, 2002). Contudo, o oxigénio transportado pelo plasma é o principal fundamento da OTH, uma vez que mesmo os tecidos pouco oxigenados/isquémicos conseguem receber o plasma hiperoxigenado. Assim, baseando-nos na lei de Henry, aumentando a pressão do oxigénio inspirado, conseguimos aumentar a quantidade de oxigénio dissolvido no plasma (Çimşit *et al.*, 2009). Ao longo da pressurização da câmara a tensão de oxigénio nos alvéolos pulmonares aumenta, elevando consequentemente a quantidade de oxigénio que passa para o sangue (plasma) e que irá ser transportado até aos tecidos, como já referido (Choudhury, 2018).

Alguns conceitos fisiológicos devem ser referidos para uma melhor compreensão da biodisponibilidade do O₂. Assim sendo, a atmosfera terrestre contém 20,94% de oxigénio e a pressão ambiente normal é de 760 mmHg, sendo possível calcular uma pressão parcial de oxigénio de ~160 mmHg ao nível do mar, nas vias aéreas. Contudo, há que considerar que o ar inalado tem ainda de percorrer a traqueia, admitindo assim que o mesmo vai apresentar uma pressão parcial similar à da água humidificada, ou seja, de ~47 mmHg, sendo então mais correto afirmar que a pressão ambiente exercida na traqueia é de 713 mmHg e a pressão parcial de oxigénio que atinge os capilares de 150 mmHg (Choudhury, 2018).

Neste ciclo de oxigenação tecidual, o sangue desoxigenado que chega aos pulmões apresenta uma pressão de oxigénio de ~40 mmHg, portanto, após as trocas gasosas ocorrerem entre os capilares (150 mmHg) e os pulmões (~40 mmHg) a pressão parcial de oxigénio final presente no sangue é de ~100 mmHg (Choudhury, 2018).

A pressão parcial final de oxigénio no sangue depende do gradiente entre a pressão presente nos alvéolos e no sangue desoxigenado e uma maior diferença neste gradiente faz com que maiores quantidades de oxigénio sejam difundidas dos alvéolos para o plasma (sangue) (Choudhury, 2018).

Segundo a lei de Henry, como já referido, a concentração de um gás num líquido está diretamente relacionada com a pressão parcial exercida pelo gás, assim como com o seu coeficiente de solubilidade. Deste modo, com uma pressão parcial de 100 mmHg de oxigénio e sendo o coeficiente de solubilidade deste gás de 0,0024 ml de O₂/(dl de sangue por mmHg), a quantidade de oxigénio no plasma, ao nível do mar, é de 0,24 ml O₂/dl de sangue (Choudhury, 2018).

Ainda que a máxima concentração de oxigénio plasmático seja de 0,24 ml/dl de sangue, os tecidos necessitam de 5-6 ml O₂/dl de sangue para suprirem as suas funções básicas. Sendo assim, esta quantidade de oxigénio é entregue pela hemoglobina, que tem um papel primordial pois é o O₂ ligado à própria hemoglobina permite a oxigenação tecidular (Sheffield & Smith, 2002).

A concentração normal de hemoglobina é de cerca de 15 g/dl de sangue e 1g de hemoglobina consegue transportar 1,34 ml de oxigénio, se estiver saturada a 100%. Assim, calcula-se que o transporte, em 1dl de sangue, seja de 20,24 ml de oxigénio (Choudhury, 2018).

Contudo como já referido, a hemoglobina encontra-se saturada apenas em 97% (pressão alveolar de 100 mmHg), transportando 19,8 ml de oxigénio por dl de sangue. Assim, o grande efeito provocado pelo aumento da pressão da oxigenoterapia hiperbárica é aumentar o oxigénio dissolvido no plasma em solução, uma vez que a nível da oxihemoglobina o aumento de 3%/0,44 ml O₂, aquando da sua saturação é residual, sendo a diferença de 19,8 ml O₂/dl de sangue para 20,24 ml O₂/dl sangue (Choudhury, 2018).

1.4.1 Solubilidade do Oxigénio no Plasma

A solubilidade de oxigénio no plasma é de 0,24 ml/dl de sangue. Contudo, sob condições hiperbáricas a 2,0 ATA e devido ao efeito da pressão, é possível aumentar a quantidade de oxigénio dissolvido no plasma para 4,4 ml por dl de sangue total, enquanto a 2,5 ATA atingimos valores de 5,6 ml O₂/dl sangue (Çimşit *et al.*, 2009).

No que se refere à aplicação de 3,0 ATA ou 2200 mmHg (sendo esta a máxima pressão considerada segura para a administração de oxigenoterapia hiperbárica), para Sheffield & Smith (2002), obtêm-se valores de 6,8 ml de oxigénio por dl de sangue, um aumento de 6,56 ml de O₂ por dl de sangue. Tendo em consideração a solubilidade de oxigénio no plasma (0,24 ml O₂/dl de sangue), podemos deduzir que estes valores equivalem a um acréscimo de 32,5% de oxigénio por dl de sangue. Já segundo Choudhury (2018), o

valor de O₂ adicionado ao plasma difere de Sheffield & Smith (2002), passando dos 6,8 ml O₂/dl de sangue para 4,8 ml O₂/dl sangue, tal como demonstrado na Tabela 7.

Ainda assim, o aumento percentual de oxigénio referido por este autor, sob condições hiperbáricas a 3,0 ATA, é de 22,5%.

Tabela 7. Conteúdo de Oxigénio no Sangue e Plasma nas Diferentes Atmosferas (Adaptada de Choudhury, 2018).

	Ambiente (Ar)	100% O₂	3 ATA
Pressão parcial O₂ (mmHg)	150	713	2,223
O₂ plasmático (mL O₂/ dL sangue)	0,24	1,71	4,8
O₂ sanguíneo (mL O₂/dL sangue)	20,24	21,71	24,8
Diferença de conteúdo em O₂ plasmático (%)	Não Aplicável	+1,47 (7,26%)	+4,56 (22,5%)

ATA – Atmosferas Absolutas; O₂ – Oxigénio; mmHg – milímetros de mercúrio; mL – mililitro; dL – decilitro.

1.4.2 Oxigenação Tecidular

Um dos grandes efeitos da câmara hiperbárica é potenciar exponencialmente as trocas gasosas e consequentemente, oxigenar os tecidos. A câmara hiperbárica ao criar uma elevada tensão em oxigénio na circulação sanguínea consegue ainda projetar e difundir o oxigénio para além dos capilares funcionais, alcançando áreas de hipoperfusão/isquemia, favorecendo a passagem de dióxido de carbono para a corrente sanguínea, uma vez que a pressão parcial deste gás é menor no sangue do que nos tecidos (Takahashi *et al.*, 1992; Sheffield & Smith, 2002). Já com o oxigénio observa-se o contrário, a sua pressão parcial é muito mais elevada no sangue do que nos tecidos, passando este, por difusão, para os tecidos, embora o conteúdo tecidular em oxigénio dependa de diversos fatores, nomeadamente da distância dos capilares funcionais, da necessidade em oxigénio dos tecidos e da tensão de oxigénio presente nos capilares (Sheffield & Smith, 2002).

Um conceito primordial a referir é que é mais importante atingirmos uma tensão elevada em oxigénio nos capilares do que a quantidade de oxigénio presente nos mesmos, uma vez que é graças ao aumento da tensão em oxigénio que alcançamos um elevado gradiente de pressão favorecendo as trocas gasosas entre capilares e tecidos (Takahashi *et al.*, 1992; Sheffield & Smith, 2002; Choudhury, 2018).

Na Figura 1 está representado o modelo de difusão do oxigénio de “Krogh Erlang”, no qual o oxigénio difunde-se a 1 ATA, 64 micrómetros para além dos capilares. Já a 3 ATA conseguimos que o oxigénio se difunda e alcance até 250 micrómetros para além dos capilares, devido ao grande aumento de tensão em oxigénio dos capilares, conseguido sob condições hiperbáricas (Krogh, 1919). Assim, o oxigénio dissolvido no plasma é fornecido a uma distância superior do que o distribuído pelos eritrócitos (Çimşit *et al.*, 2009), o que faz com que os tecidos prefiram o oxigénio plasmático, com maior biodisponibilidade (Edwards, 2010a), ajudando deste modo a reduzir a hipoxia celular, muitas vezes presente em tecidos lesionados (Leach *et al.*, 1998; Lindell & Weaver, 2014a).

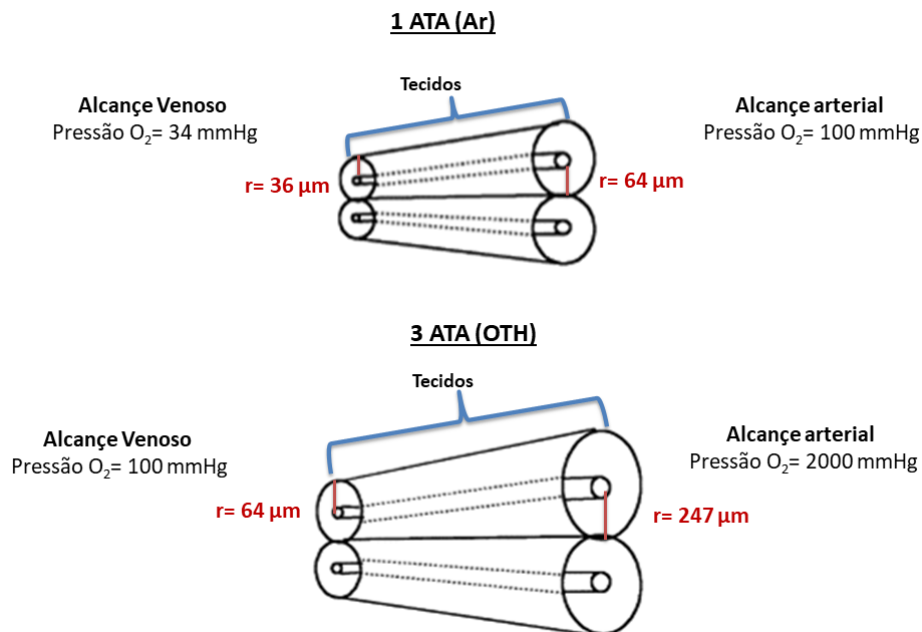


Figura 1. Modelo de Difusão do Oxigénio (Adaptado de Krogh, 1919).

ATA – Atmosferas Absolutas; O_2 – oxigénio; mmHg – milímetros de mercúrio; r – raio; μm – micrómetros; OTH – Oxigenoterapia Hiperbárica.

1.5 Efeitos do Oxigénio Sob Condições Hiperbáricas

1.5.1 Fenómeno Energético Mitocondrial

A molécula de oxigénio tem elevada influência no organelo citoplasmático mitocondrial, mais especificamente na transformação de adenosina difosfato (ADP) em adenosina trifosfato (ATP). O processo de fosforilação oxidativa do ADP em ATP requer uma pressão mínima de 0,5-3 mmHg de oxigénio. Já na mitocôndria, para que se dê esta reação, este valor deve ser de 30 mmHg. Até níveis de 250-300 mmHg este processo não é afetado, contudo devido à toxicidade do oxigénio presente em valores superiores a 300 mmHg, a mitocôndria deixa de ser capaz de o realizar adequadamente. Entende-se que tal fato se verifique devido à interrupção do sistema da enzima citocroma c-oxidase (Sheffield & Smith, 2002; Jain, 2017).

A nível celular, apenas 20% de todo o oxigénio disponível é usado pelos organelos celulares, sendo todo o resto (80%) pela mitocôndria. Assim, conseguimos depreender a relevância do oxigénio no metabolismo celular e portanto, na dinâmica de todo o organismo (Jain, 2017).

O oxigénio mitocondrial é usado como recetor final na cadeia transportadora de eletrões (CTE), sendo a energia gerada nesta reação usada para “bombear” iões de hidrogénio (H^+) para o exterior da mitocôndria que de seguida, voltam a entrar por difusão na mesma. Durante este processo é gerada energia para fosforilar o ADP em ATP. Logo, a mitocôndria precisa do papel desempenhado pelo oxigénio para que se possam produzir grandes quantidades de ATP (Choudhury, 2018).

Durante o processo de hipoxia celular, a referida reação geradora de ATP fica reduzida/afetada, embora a mitocôndria se consiga adaptar, reduzindo a atividade da CTE de modo a permitir a homeostasia celular. Contudo este processo de adaptação ao longo do tempo é finalizado (Kueh *et al.*, 2013). Assim sendo, se o estado de hipoxia se mantiver, menos eletrões chegam à citocroma c-oxidase, gerando menos energia e tornando as células deficitárias. Este défice resulta em mudanças no ambiente celular, nomeadamente stress oxidativo (Choudhury, 2018).

O stress oxidativo traduz-se na formação de radicais livres/espécies reativas de oxigénio e azoto (Poyton *et al.*, 2009) que constituem indicadores de toxicidade celular, podendo mesmo provocar apoptose celular, ainda que o mecanismo não seja esclarecedor (Hoffman *et al.*, 2007).

O estado de hipoxia relaciona-se diretamente com o fenómeno de isquemia, pois a redução do fluxo sanguíneo reduz a pressão de oxigénio presente, diminuindo a viabilidade tecidular (Choudhury, 2018). Ainda que a isquemia nem sempre seja um componente da hipóxia (como se observa nos casos de intoxicação por monóxido de carbono, onde o fluxo sanguíneo não sofre qualquer alteração mas o fornecimento de oxigénio está completamente comprometido), a hipóxia é sempre um componente da isquemia (Choudhury, 2018).

No processo de isquemia, as células sofrem uma disfunção na membrana iónica, conduzindo à entrada de sódio e cálcio para o meio intracelular, o que leva consecutivamente à entrada de mais água para dentro da célula, causando edema e reduzindo a deformabilidade celular. Todo este processo leva à formação de microtrombos e obstruções arteriais (Safar, 1988; Seisjoe, 1986).

Na fase posterior, fase de reoxigenação, o aumento do cálcio intracelular proporciona a formação de radicais livres como o radical superóxido e de mediadores inflamatórios vasoativos que levam ao agravamento da lesão pós-isquémica sendo este processo denominado de lesão de reoxigenação (Safar, 1986; Ernster, 1988).

Segundo Fujita & Kitani (1978), a OTH diminui o sódio intracelular e consegue também normalizar os níveis de potássio no interior da célula, melhorando e estabilizando as membranas iónicas nas lesões isquémicas. Assim, a OTH previne a formação deste tipo de mediadores inflamatórios e não permite que a lesão isquémica seja tão prejudicial para as células/tecidos (Takahashi *et al.*, 1992).

Deste modo, a entrega de oxigénio ao longo de todo o organismo desempenha um papel fundamental nas possíveis consequências da hipóxia (Choudhury, 2018).

O uso de oxigénio hiperbárico é também relevante no favorecimento da epitelização tecidular, angiogénese, morte bacteriana, deposição de colagénio e favorecimento da multiplicação fibroblástica. Sabe-se que a pressão mínima em oxigénio para que os fibroblastos se consigam replicar e migrar é de 30 mmHg (Sheffield & Smith, 2002).

1.5.2 Fatores de Crescimento / Angiogénese

Os fatores de crescimento têm a função de promover a proliferação e/ou a diferenciação celular, uma vez que são proteínas solúveis que se ligam a recetores celulares. Estes fatores têm um papel determinante em quase todo o tipo de respostas celulares, estando inclusive diversas doenças reconhecidas como tendo um excesso ou défice de fatores de crescimento celular (Sheffield & Smith, 2002).

Segundo Sheffield & Smith (2002), a OTH tem impacto/interfere na regulação de alguns fatores de crescimento celular, sendo dada especial importância ao fator de crescimento vascular endotelial (VEGF –*vascular endothelial growth factor*).

O VEGF pode ser encontrado no soro, plasma e ainda nos exsudados das feridas. É, de fato, após feridas agudas e/ou cirúrgicas que este e outros tipos de fatores de crescimento celular são libertados para a área lesionada (Sheffield & Smith, 2002).

A OTH promove a produção do VEGF, estimulando a cicatrização, produzindo uma maior rede capilar e reconstruindo os tecidos lesionados (Al-Waili & Butler, 2006). Segundo Sheffield & Smith (2002), a capacidade da OTH em aumentar os níveis de óxido nítrico (NO) pode ser a razão pela qual consegue promover a expressão do VEGF.

Este fator de crescimento, quando presente, consegue induzir a produção local de NO e de prostaciclina que se acredita terem uma função vascular protetora e efeitos anti-inflamatórios (Robert *et al.*, 1986; Morbidelli *et al.*, 1996; Frank *et al.*, 2002).

Segundo Storkebaum *et al.* (2004), o VEGF tem ainda um papel determinante no sistema nervoso central ao promover a migração e proliferação de células endoteliais, induzindo assim a proliferação de neurónios e a neuroproteção.

Assim, apenas e só com um tratamento hiperbárico foi possível observar o aumento da libertação do fator de crescimento vascular endotelial (Tai *et al.*, 2010; Yang *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2014). O aumento do gradiente de oxigénio, entre os tecidos lesionados e a circulação sanguínea, provocado pela OTH, foi documentado em modelos animais como sendo o adequado para estimular a angiogénese (Marx *et al.*, 1990).

A neovascularização é fundamental para repor novos tecidos e em todas as fases da cicatrização, uma vez que é potenciadora da migração dos fibroblastos, assim como das células epiteliais. Para além disso, ativa os fibroblastos e os macrófagos, diminui o edema e promove a síntese de colagénio e a angiogénese (Al-Waili & Butler, 2006). A angiogénese, sob condições hiperbáricas, já foi documentada em diversos tipos de lesões cutâneas como: queimaduras (Bilic *et al.*, 2005), pós-cirúrgico de cirurgias plásticas (Gungor *et al.*, 2003; Zhang *et al.*, 2007), feridas (Arikan *et al.*, 2005; Klemetti *et al.*, 2005) e ainda na cicatrização óssea (Muhonen *et al.*, 2004).

1.5.3 Poder Antimicrobiano

A OTH, ao promover elevadas pressões de oxigénio, tem um papel bactericida e/ou bacteriostático em diversos microrganismos (Knighton *et al.*, 1984), potenciando ainda, a

atividade leucocitária adequada, principalmente no que se refere aos mecanismos de morte oxidativa (Zamboni *et al.*, 2003; Çimşit *et al.*, 2009). Na medicina humana, refere-se a sua ação nos neutrófilos no processo de fagocitose de feridas crónicas contaminadas de doentes diabéticos (Top *et al.*, 2007).

Sob condições hiperbáricas foi ainda documentado haver um efeito potenciador dos antibióticos (Çimşit *et al.*, 2009). Num modelo roedor, após a indução de sépsis com a bactéria *Escherichia coli* foi reportado, após o uso da OTH, que esta teve um efeito adjuvante à antibioterapia. O aumento dos antioxidantes e as alterações provocadas nas espécies de oxigénio reativas das bactérias podem ser a causa das melhorias observadas (Oter *et al.*, 2005). Noutra experiência, e após a indução de osteomielite numa cobaia com *Staphylococcus aureus*, foi descrita a diminuição desta bactéria após o uso da OTH em conjunto com antibioterapia, tanto sistémica (Mendel *et al.*, 1999) como local (Mendel *et al.*, 2004).

1.5.4 Inflamação e Sistema Imunitário

Como já referido anteriormente, a OTH regula as funções fagocitárias dos leucócitos, nomeadamente, dos macrófagos e neutrófilos (Edwards, 2010b) pois permite um aumento dos níveis de óxido nítrico que justificam a diminuição da adesão e sequestro neutrofílico (Thom, 1993; Chen *et al.*, 1996), tendo como consequência a diminuição da formação de espécies de oxigénio reativas, verificado em lesões de reperusão tecidual (Thom, 1993; Zamboni *et al.*, 1993; Buras *et al.*, 2000), para além de diminuir a produção de mediadores inflamatórios.

A modulação que a oxigenoterapia hiperbárica produz não se restringe à diminuição da adesão neutrofílica, uma vez que ao reduzi-la, bloqueia a infiltração tecidual dos neutrófilos, o que melhora a condição neurológica em cobaias, tanto em lesões isquémicas passageiras (Yin *et al.*, 2003) como em permanentes (Miljkovic-Lolic *et al.*, 2003; Schabitz *et al.*, 2004).

Noutro estudo em cães, as alterações provocadas pela OTH na migração neutrofílica e na modulação das espécies de oxigénio reativas, foram demonstradas como tendo uma melhoria das condições neurológicas e após paragem cardíaca induzida como resultando numa diminuição da gravidade da lesão neurológica (Rosenthal *et al.*, 2003).

Diversos estudos indicam os benefícios da OTH, nomeadamente num estudo com coelhos onde foi aplicada como tratamento da uveíte (Ersanli *et al.*, 2005). Não só houve uma diminuição das células inflamatórias e dos níveis de proteínas, como também foi reportado um efeito similar aos corticosteróides relativamente ao seu uso para reduzir a inflamação

(Ersanli *et al.*, 2005). Outras investigações com animais demonstraram que a OTH melhora a condição neurológica mas também consegue inibir a apoptose e inflamação após uma lesão de isquemia cerebral (Helms *et al.*, 2005). A OTH teve ainda efeitos protetores pulmonares durante pancreatites necróticas agudas (Balkan *et al.*, 2006).

Estudos reportam o efeito redutor da OTH em situações de peritonite assética (Tokar *et al.*, 2003), de hiperplasia prostática benigna (Loran *et al.*, 1997), redução de abscessos e nas síndromes compartimentais (Abdullah *et al.*, 2006). Assim, demonstrando o seu efeito anti-inflamatório (Al-Waili & Butler, 2006).

1.5.5 Vasoconstrição

Investigações em ratos comprovaram que a resposta à hiperoxia foi a vasoconstrição (Zhilyaev *et al.*, 2003), ainda que devido ao aumento do conteúdo arterial em oxigénio provocado pela OTH, a oxigenação tecidular se mantenha elevada (Edwards, 2010b).

Quando a OTH resulta em vasoconstrição, ocorre uma diminuição da exposição tecidular aos radicais livres e substâncias inflamatórias (Ostrowski *et al.*, 2005).

A vasoconstrição é também fundamental na redução do edema tecidular (Skyhar *et al.*, 1986). A redução do edema vasogénico foi também reportada em lesões isquémicas cerebrais (Veltkamp *et al.*, 2005) e lesões cerebrais de origem traumática (Niklas *et al.*, 2004), pois diminui ainda o fluxo sanguíneo cerebral (Zhilyaev *et al.*, 2003), assim como a permeabilidade da barreira hematoencefálica (Ostrowski *et al.*, 2005; Veltkamp *et al.*, 2005), reduzindo assim a pressão intracraniana (Ostrowski *et al.*, 2005).

Com a diminuição do edema promove-se assim, a circulação local e a distância de perfusão do oxigénio aumenta, melhorando consequentemente a oxigenação tecidular (Çimşit *et al.*, 2009).

Todos os efeitos anteriormente descritos conduzem à redução dos estímulos de apoptose neuronal e consequente diminuição dos défices neurológicos e da taxa de mortalidade (Ostrowski *et al.*, 2005; Rogatsky *et al.*, 2005).

1.6 Câmara Hiperbárica e o Óxido Nítrico

A câmara hiperbárica tem a capacidade de aumentar e/ou diminuir a circulação de oxidantes tendo estes um papel determinante no controlo de infeções, fatores de crescimento tecidular, colagénio, entre outros (Sheffield & Smith, 2002).

Apesar de haver diversos oxidantes, é dado maior relevo ao óxido nítrico (NO), ao qual se atribui especial importância relativamente à câmara hiperbárica (Sheffield & Smith, 2002).

O NO é um radical livre com um papel biologicamente ativo, que se difunde rapidamente através das membranas celulares. A sua importância vai desde o seu papel na neurotransmissão, relaxamento vascular, imunidade, contratilidade cardíaca, inibição da adesão linfocitária e plaquetária (Garthwaite, 1991; Bredt & Snyder, 1992), apoptose celular e ainda em funções gastrointestinais, genitourinárias e respiratórias.

O aumento do NO já foi identificado em doenças tais como o choque endotóxico, síndrome hêpato-renal, cirrose, isquemias e epilepsia. Por outro lado, a sua diminuição também foi descrita em doentes com diabetes, doença renal crónica, hipertensão, doenças terminais pulmonares e ainda doenças cardiovasculares e arterioescleroses (Sheffield & Smith, 2002).

O precursor do óxido nítrico é a L-arginina, um aminoácido não essencial secretado pelo rim e obtido através da alimentação e que entra em atividade aquando de situações de trauma, stress, lesões, crescimento e ainda na cicatrização de feridas (Sheffield & Smith, 2002). Segundo o mesmo autor, a suplementação com L-arginina após traumas/lesões resulta numa melhor cicatrização tecidual.

A síntese do óxido nítrico baseia-se em três isoformas: nNOS (neuronal/I); iNOS(induced/II) e eNOS(epitelial/III). As formas neuronal e epitelial (isoformas constituintes) provêm das populações celulares de cada um dos tecidos, respetivamente e estão sempre biologicamente ativas. Já a forma induzida deriva maioritariamente dos macrófagos ativados (Sheffield & Smith, 2002).

O óxido nítrico é sintetizado a partir de uma reação enzimática realizada pela enzima óxido nítrico sintase. Aparentemente, a OTH favorece a atividade desta enzima, formando óxido nítrico. Sob condições hiperbáricas, devido a tal efeito, foi documentado o aumento da produção de creatina (essencial para o suporte e contração muscular) o aumento da produção de ureia (por deaminação da amónia), síntese de colagénio (por aumento da produção de L-prolina) e redução da pressão sanguínea. Foi ainda descrito a formação de novos tecidos e crescimento celular (Sheffield & Smith, 2002).

Os NOS constituintes (eNOS e nNOS) estão nas células dos tecidos correspondentes, ancorados ao retículo endoplasmático ou à membrana plasmática recetivos a qualquer estímulo para produzirem NO. Existem diversos tipos de estímulos que podem ativar estes

recetores como por exemplo: stress fisiológico, níveis elevados de dióxido de carbono ou ainda a resposta secundária do próprio NO (Sheffield & Smith, 2002).

Quando estes recetores são ativados, dá-se a entrada intracelular de cálcio (Ca^{2+}) que causa a migração de calmodulina. Depois, o cálcio intracelular liga-se à calmodulina para que se ativem os NOS constituintes e ocorra a produção de NO (Sheffield & Smith, 2002).

Contrariamente, os recetores iNOS são independentes do cálcio, sendo induzidos/estimulados por uma reação/interação citocinas-recetores. Assim, são as plaquetas ativadas e os leucócitos que segregam estas citocinas para que as mesmas interajam com os recetores celulares iNOS. Este mecanismo de produção de NO está reconhecido como sendo mais eficaz na produção de grandes quantidades de NO (Sheffield & Smith, 2002).

A indução da produção de óxido nítrico também ocorre em resposta a outros estímulos tais como stress, trauma, doenças pulmonares etc. Nestas condições, níveis moderados de NO parecem ser benéficas, atuando o NO de forma citoprotetiva (Sheffield & Smith, 2002).

Contudo, a excessiva produção deste radical livre também pode levar a efeitos citotóxicos com um aumento da morbilidade e mortalidade (Sheffield & Smith, 2002).

A produção não enzimática de óxido nítrico foi também descrita experimentalmente através do uso de espécies de oxigénio reativas (ROS - *reactive oxygen species*) tais como o anião superóxido (O_2^-) e o peróxido de hidrogénio (H_2O_2) o que se torna especialmente relevante, uma vez que a oxigenoterapia hiperbárica produz/eleva ambas espécies (Sheffield & Smith, 2002).

As ROS (O_2^- ; H_2O_2 e o radical hidroxilo ($\text{OH}^\cdot$)) são produtos da metabolização do oxigénio e, ainda que, altas concentrações de NO tenham sido associadas com potenciais efeitos citotóxicos, o óxido nítrico não é tão tóxico como estas espécies de oxigénio reativas (Sheffield & Smith, 2002).

Logo, esta via de produção de NO pode existir para não só diminuir a toxicidade local provocada pelas ROS, convertendo-as numa entidade menos tóxica, mas também para potenciar a destruição local de bactérias/agentes externos que provocaram o stress oxidativo, e ainda promover a vasodilatação local a fim de melhorar a circulação local e consequentemente “lavar” a zona (Sheffield & Smith, 2002).

A administração de OTH a 3 ATA durante duas horas resulta na produção de quatro a cinco vezes mais de NO (Sheffield & Smith, 2002).

Aumentando os níveis de oxigénio, como ocorre na OTH, os níveis de NO deveriam de ser aumentados resultando em vasodilatação. Contudo, o que se verifica é que os “baixos níveis” de hiperoxia gerados pela OTH inibem a produção de NO, resultando em vasoconstrição (Sheffield & Smith, 2002).

Este aparente paradoxo ainda não está totalmente explicado e existem diversos estudos a decorrer para tentá-lo esclarecer. Uma das explicações possíveis é o fato das isoformas constituintes serem ativadas em diferentes circunstâncias das isoformas induzidas, já que aparentemente, quando reguladas e estimuladas, as isoformas constituintes resultam na redução do NO, enquanto as isoformas induzidas utilizam o oxigénio para produzir NO. Portanto, a OTH a diferentes concentrações pode gerar efeitos contrários quanto à produção de NO, aumentando-o em certas ocasiões e reduzindo-o noutras (Sheffield & Smith, 2002).

1.7 Aplicabilidade da Câmara Hiperbárica

1.7.1 Medicina Humana e Medicina Veterinária

Na última atualização que a UHMS realizou foram mencionadas catorze doenças que podem e devem ser tratadas pela oxigenoterapia hiperbárica (OTH) na medicina humana (Hampson, 1999; Gesel, 2008b; Shah, 2010). Na medicina veterinária, por extrapolação, utiliza-se de igual modo para as mesmas doenças, embora algumas delas não estejam presentes, nomeadamente: embolias gasosas, mionecrose e miosite por *Clostridium* (Gangrena gasosa), síndrome descompressiva e perda de audição espontânea.

Grande parte das doenças que hoje em dia são reconhecidas pela UHMS em medicina humana, foram previamente testadas em modelos animais tais como roedores e cães, tendo sido também obtidos resultados similares e/ou mesmo iguais (Edwards, 2010b).

Assim, tem sido idealizado que na medicina veterinária, animais em sépsis com lesões medulares, doenças neurológicas, anemia, peritonite, feridas e ainda lesões isquémicas beneficiariam da OTH (Devey, 2005; Edwards, 2010b; Brasswell & Crowe, 2012). Existe alguma bibliografia mais antiga que documenta a aplicabilidade da OTH em infeções anaeróbicas (Brummelkamp *et al.*, 1961), anemias graves (Boerema *et al.*, 1960), choque hipovolémico e anafilático (Burnett *et al.*, 1959) e isquemias do miocárdio (Smith *et al.*, 1958). Já em estudos mais recentes, os efeitos da OTH são reportados em estados como a sépsis (Edremitlioglu *et al.*, 2005), lesões do sistema nervoso (McDonagh *et al.*, 2007), na imunomodulação (MacKenzie *et al.*, 2003) e ainda na cicatrização de feridas (Holder *et al.*, 2008).

O uso da câmara hiperbárica em medicina veterinária baseia-se em artigos publicados, revisões de livros, casos clínicos e estudos populacionais (Jenkins *et al.*, 2001; Edwards, 2010b). Foram também realizados muitos estudos em diversos modelos animais (porcos, gerbos, ratos, coelhos e cães) a fim de observar os benefícios da OTH em diversas doenças (Van Hulst *et al.*, 2005).

A VHMS como já referido anteriormente, também fornece e atualiza toda a informação relativa à câmara hiperbárica em medicina veterinária.

Assim, como se observa na Figura 2, e para além de todos os efeitos e aplicabilidade do oxigénio sob condições hiperbáricas já antes mencionados, nesta tabela encontra-se a lista de doenças para a qual se considera a OTH como um tratamento primário. São segundo a UHMS: embolia gasosa; intoxicação por monóxido de carbono; mionecrose e miosite por *Clostridium* (gangrena gasosa); lesões isquémicas/traumáticas; síndrome descompressiva; doenças arteriais; anemias graves; abscessos intracranianos; infeções e feridas necróticas de tecidos moles; osteomielite refratária; lesões radio-induzidas; *flaps* dérmicos comprometidos; queimaduras agudas e perda de audição espontânea.

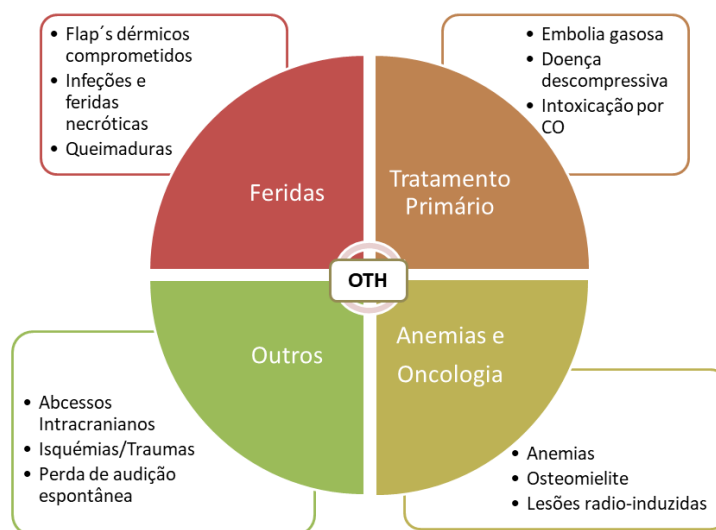


Figura 2. Aplicabilidade da Oxigenoterapia Hiperbárica.

CO – Monóxido de Carbono; OTH- Oxigenoterapia Hiperbárica.

1.7.1.1 Embolia Gasosa

Decorre aquando da entrada/formação de bolhas de ar na circulação sanguínea sendo as causas a hemodiálise, ventilação mecânica, embora o mais comum seja a embolia gasosa dos mergulhadores após uma descompressão/subida de um mergulho mal realizado (Baskin & Wozniac, 1975; Murphy *et al.*, 1985). A embolia gasosa causa muitas vezes a síndrome descompressiva (Edwards, 2010b). O maior risco da embolia arterial é a obstrução de alguma veia/artéria levando a isquemias, principalmente no que concerne ao sistema nervoso central (Gill & Bell, 2004).

A câmara hiperbárica segundo a lei de Boyle, tem o poder de reduzir o volume de ar presente nos espaços cavitários em até 2/3, neste caso as bolhas de ar da embolia gasosa presentes em circulação (Branger *et al.*, 2001). Os altos níveis de oxigénio fornecidos pela câmara irão também aumentar o gradiente de difusão, permitindo ao ar em circulação dissolver-se e ser metabolizado (Leach *et al.*, 1998; Edwards, 2010b; Weaver, 2014). É adequado recorrer à OTH quando a embolia gasosa (bolhas) é comprovada radiologicamente (Dexter & Hindman, 1997). Está também documentado que quanto menor o tempo decorrido desde que se forma a embolia gasosa até à entrada na câmara, maiores e melhores resultados serão obtidos. Contudo, a OTH não deixa de apresentar resultados positivos passadas horas ou mesmo dias (Moon *et al.*, 1999).

1.7.1.2 Intoxicação por Monóxido de Carbono

Na medicina humana e veterinária a inalação de grandes quantidades de monóxido de carbono provoca uma intoxicação a nível sistémico devido não só à alta toxicidade deste gás, como também à elevada afinidade pela hemoglobina, levando à redução da oxigenação arterial e efeitos neurológicos posteriores (Gill & Bell, 2004).

Assim, a OTH, ao fornecer grandes quantidades de oxigénio, irá promover a dissociação do monóxido de carbono da hemoglobina (Jay & McKindley, 1997) e restaurar os níveis de oxigenação tecidulares normais, revertendo a hipoxia sistémica e especificamente do sistema nervoso central.

1.7.1.3 Miosite por *Clostridium* e Mionecrose (Gangrena Gasosa)

Na medicina humana, é considerada uma infecção muscular causada por microrganismos gram positivos anaeróbicos do género *Clostridium* que provoca edema, morte celular e tecidular, toxemia e produção de gás (Gill & Bell, 2004; Shah, 2010). A presença de crepitação muscular, hemorragia da bula timpânica, músculos sem capacidade contrátil e vesículas são outros sinais clínicos que podem aparecer. Normalmente ocorrem por agentes patogénicos oportunistas após uma lesão, trauma e/ou uma cirurgia tornando-se a pele escura e infetada sendo contudo, também característico a ausência de pus (Shah, 2010).

Este tipo de infecção muscular apresenta uma gangrena gasosa que, ao longo do tempo vai produzindo alfa-toxinas no tecido afetado mas que rapidamente se vai alastrando a tecidos circundantes todavia viáveis (Gill & Bell, 2004).

Contudo, com a OTH a 250 mmHg de pressão obtemos a inibição da produção das alfa-toxinas como documentado por Van Unnik (1965), Gesel (2008 b) e Heimbach (2008), justificando assim o uso da OTH complementar ao procedimento de desbridamento da ferida associado a antibioterapia adequada (Brummelkamp *et al.*, 1961).

1.7.1.4 Lesões Traumáticas / Isquémicas

Tanto na medicina humana como na medicina veterinária, qualquer lesão causada por um trauma pode afetar a pele, músculos, tecido subcutâneo, ossos, ligamentos e ainda tendões que muitas vezes ficam danificados e hipóxicos, dado que se dá uma destruição parcial e/ou completa dos capilares sanguíneos que irrigam toda a zona sendo ainda possível a formação de zonas isquémicas (Gill & Bell, 2004; Shah, 2010). Estas lesões têm ainda o potencial de resultar em complicações, nomeadamente na não-união de fraturas ósseas, osteomielites, amputações e ainda no fracasso aquando da realização de *FLAP's* (Shah, 2010).

Em situações em que a região afetada passa por um processo de edemaciação, inflamação e sofre fenómenos de perfusão inadequada (Gill & Bell, 2004; Shah, 2010), a câmara hiperbárica atua nas seguintes formas: reduz o edema, fornece elevadas quantidades de oxigénio e ainda reduz/inibe a lesão de reperfusão (Gustilo, 1982; Gesel, 2008b; Strauss, 2008).

Dependendo do estado em que se encontra o doente decide-se a urgência da utilização da OTH, contudo é consensual que deve ser usada como um dos primeiros

tratamentos pós lesões traumáticas e quanto mais rápida a sua utilização, melhor e mais rápida será a recuperação do doente.

Zhang (2008) notou a melhora significativa na cicatrização de feridas isquémicas, pois foi reportado que a OTH estimula a proliferação e migração epitelial num modelo semelhante ao humano (Kairuz *et al.* 2007).

1.7.1.5 Síndrome Descompressiva

A síndrome descompressiva afeta principalmente os mergulhadores que não realizam uma descompressão/subida adequada após um mergulho em profundidade.

Esta doença caracteriza-se pelo extravasamento de azoto que invade os capilares formando bolhas e também nos próprios tecidos (Benson *et al.*, 2003), no que é conhecido como a narcose dos mergulhadores.

O único tratamento eficaz neste caso, e como referido anteriormente, é a câmara hiperbárica que no fundo, vai comprimir outra vez estas bolhas, e que segundo a lei de Boyle, quando presentes no organismo do doente afetado voltará a torná-las pequenas e dissolvidas em solução, fazendo depois uma descompressão/subida adequada (Gill & Bell, 2004).

Os sinais clínicos característicos incluem tonturas, sinais neurológicos e/ou cardio-respiratórios e também fadiga, sendo variáveis consoante a localização das bolhas extravasadas (Gill & Bell, 2004).

1.7.1.6 Doenças Arteriais

Na medicina humana, as feridas crónicas que não cicatrizam têm aumentado substancialmente, sendo as úlceras diabéticas as feridas mais comuns e aquelas que são de facto mais difíceis de cicatrizar, resultando muitas vezes em amputações nos casos em que estas se apresentem em extremidades dos membros.

A OTH tem sido idealizada como tratamento adjuvante neste tipo de feridas, tendo um papel fundamental em feridas infetadas e isquémicas, características dos “pés diabéticos”.

Neste tipo de feridas é característica a falta de oxigénio, resultando em áreas hipoperfusadas, hipóxicas e infetadas. Está demonstrado que períodos de hiperoxia através da OTH são essenciais, resultando no bloqueio do processo da inflamação, levando a cabo uma série de processos de cicatrização. O transporte de oxigénio através do plasma alcançado através da OTH é fundamental para alcançar as áreas hipoperfusadas, essencial para o

metabolismo e regeneração tecidual, entregando o oxigénio não só à própria ferida, como também a todos os tecidos circundantes à mesma.

Os níveis de hiperoxia conseguem ainda reverter a hipoxia presente neste tipo de feridas secundária aos eventos isquémicos, edema e/ou inflamação presente.

1.7.1.7 Anemias Graves

Nas duas medicinas, após um trauma ou qualquer lesão que provoque uma perda significativa de volume sanguíneo e resulte numa anemia, a OTH deve ser aplicada como uma solução a curto prazo, tendo um efeito bastante positivo. De facto, a OTH ao aumentar exponencialmente o nível de oxigénio dissolvido no plasma consegue cobrir e compensar a perda de hemoglobina e consequente falta de oxigenação dos tecidos causada pela anemia, enquanto a regeneração/produção de eritrócitos se processa (Gill & Bell, 2004).

Tal princípio já foi aplicado em situações de anemias graves e de choque hemorrágico, tendo Hart *et al.* (1974) descrito uma sobrevivência de 70% em 26 doentes humanos que receberam OTH após terem perdido mais de 50% do volume total de sangue, constituindo também uma real alternativa à transfusão sanguínea.

Contudo, este tipo de aplicação nestas doenças, deve ser breve e não executado por longos períodos de tempo devido ao custo associado e à toxicidade que o oxigénio pode provocar, uma vez que a concentração de oxigénio hiperbárico será muito maior do que o oxigénio circulante (comparando com outros casos) (Gill & Bell, 2004).

1.7.1.8 Abscessos Intracranianos

Tanto em abscessos intracranianos como em empiemas epidurais e subdurais, a OTH reduz a mortalidade em doentes que não respondem aos tratamentos convencionais tais como a aspiração do conteúdo cerebral e/ou a antibioterapia (Gill & Bell, 2004).

A OTH tem o poder de reduzir o edema cerebral associado a estas condições, consegue também inibir os microorganismos anaeróbios presentes, com efeitos bactericidas e ainda modular a resposta imunitária (Çimşit *et al.*, 2009; Gill & Bell, 2004).

O tratamento com a câmara hiperbárica, ainda que não totalmente evidenciado, é recomendado para abscessos múltiplos com localização profunda em doentes com o estado imunitário comprometido, com risco cirúrgico elevado ou que não respondam ao tratamento convencional (Hampson, 1999; Jacoby, 2003).

1.7.1.9 Infecções Tecidulares (Fascitis Necrosante)

Na medicina humana, ocorrem alguns casos de Fascitis Necrosante que, como o nome indica, afeta principalmente músculos (fáscias superficiais e profundas) e tecidos moles (Levine & Manders, 2005). Estas infeções têm um carácter progressivo, agressivo e maligno, sendo o diagnóstico precoce essencial para evitar a destruição dos tecidos circundantes (Çimşit *et al.*, 2009). É caracterizada por ser uma infeção polimicrobial incluindo microorganismos aeróbios e anaeróbios: *Staphylococcus aureus*; *Escherichia coli* e *Clostridium* são as bactérias mais comumente representadas (Levine & Manders, 2005).

Podem aparecer em qualquer região corporal sendo mais comum nas extremidades e na região perineal (Sudarsky *et al.*, 1987; McHenry *et al.*, 1995). Os sinais clínicos são inexistentes, sendo apenas caracterizada por uma dor profunda. A resolução cirúrgica com antibioterapia de largo espectro é o tratamento recomendado, estando a OTH documentada como um tratamento adjuvante que melhora o prognóstico e a sobrevivência do indivíduo (Çimşit *et al.*, 2009). Está também provada a redução da necessidade de desbridamentos contínuos aquando do uso da câmara hiperbárica (Risemann *et al.*, 1990; Çimşit *et al.*, 2009). O uso da OTH reduz ainda a necessidade de amputações em 100% nestes casos, e reduz significativamente a mortalidade (Escobar *et al.*, 2005).

Estudos indicam que uma pressão maior que 1,5 ATA permite induzir a morte de alguns microrganismos aeróbios e anaeróbios facultativos como por exemplo a *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* (Pakman, 1971; Brown, 1972; Muhvich *et al.*, 1989). Em estudos *in vivo* foi ainda observado efeitos antimicrobianos contra *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (Pakman, 1971; Mader *et al.*, 1978).

1.7.1.10 Osteomielite Refratária

Tanto na medicina humana como na medicina veterinária, a osteomielite refratária é considerada uma infeção causada por micobactérias ou bactérias piogénicas que podem afetar a medula óssea ou o próprio osso, e osteomielite refratária crónica quando ocorre após um procedimento cirúrgico ou passadas 4/6 semanas de uma antibioterapia adequada que não tenha produzido os efeitos desejados (Mader *et al.*, 1990; Hart, 2003; Gesell, 2008b).

Este tipo de bactérias tem a capacidade de permanecer dormente por longos períodos de tempo (anos). A OTH tem a capacidade de promover a reabsorção osteoclástica (oxigeno-dependente) do osso necrótico fornecendo oxigénio para que se processe a osteogénese e angiogénese necessárias para a formação de novo tecido ósseo, atuando simultaneamente na

morte bacteriana, redução do edema, redução da inflamação e angiogénese (Knighton, 1981; Wattel & Mathieu, 1994; Hampson, 1999; Çimşit *et al.*, 2009).

Sendo uma infeção com carácter pós-traumático ou pós-cirúrgico (Çimşit *et al.*, 2009), a OTH como tratamento adjuvante é recomendada em doentes com risco local e/ou sistémico acrescido e principalmente naqueles com imunidade e/ou vascularmente comprometidos (Hampson, 1999; Gesell, 2008b; Çimşit *et al.*, 2009).

1.7.1.11 Lesões Radio-induzidas

As lesões radio-induzidas podem ocorrer desde os seis meses até mesmo anos após o uso de qualquer tipo de radiação sobre a área onde aparece a lesão. Estes tipos de lesões causam fibrose do estroma e danos/mudanças a nível vascular (Shah, 2010). A lesão radio-induzida origina também um tecido hipovascularizado, hipóxico e hipocelular (Gill & Bell, 2004).

A OTH induz a neovascularização em tecidos hipóxicos uma vez que, estimula a angiogénese, reduz a fibrose, mobiliza e estimula um aumento e migração das células estaminais, melhorando a oxigenação tecidular e reconstruindo toda a zona lesionada (Greenwoow & Gilchrist, 1973; Mader *et al.*, 1990; Marx, 1999).

A câmara hiperbárica pode também, potenciar a atividade bactericida dos leucócitos e favorecer a re-epitelização. Acredita-se que a OTH deve ainda ser usada antes de se intervir cirurgicamente e/ou antes do uso de radiação na área afetada, uma vez que irá melhorar o prognóstico dos indivíduos intervencionados (Gill & Bell, 2004; Shah, 2010).

1.7.1.12 FLAP's Dérmicos Comprometidos

Qualquer *Flap*, por definição acaba por ter algum comprometimento vascular e em oxigénio, uma vez que assenta sobre um tecido ao qual não tem nenhuma bio-ligação, sendo necessária a neovascularização e a estabilização de contacto celular entre a pele/tecido e o *Flap*. Para além de tais factos, os *Flap's* podem ser ainda comprometidos graças a processos de isquemia, congestão venosa e ainda oclusões arteriais. Assim sendo, o uso da câmara hiperbárica deve ser iniciado assim que haja sinais de comprometimento do *Flap* (Shah, 2010). Pois, está ainda documentado que a câmara hiperbárica reduziu a aderência leucocitária endotelial e preveniu ainda a vasoconstrição local característica da lesão de reperfusão (Zamboni *et al.*, 1993).

Assim, a oxigenoterapia hiperbárica, melhora a viabilidade tecidual, aumentando a sobrevivência do novo tecido e o prognóstico cirúrgico dos doentes submetidos à realização de *Flap's* (Marx & Ames, 1982; Renner *et al.*, 2002; Gill & Bell, 2004).

1.7.1.13 Queimaduras Agudas

A lesão provocada por uma queimadura é um processo complexo e é caracterizada por uma zona coagulada central bordeada por uma zona de estase que por sua vez é rodeada por eritema. É ainda comum o aparecimento de edema, necrose e isquemia local (Cianci *et al.*, 1988; Gesell, 2008b).

A OTH está recomendada em queimaduras superiores a 20% do total da superfície corporal, queimaduras graves e com extensão profunda e grave. A câmara hiperbárica consegue reduzir o tempo de recuperação e fornecer condições ótimas para a realização de *Flap's*, caso necessário (Cianci *et al.*, 1988; Gesell, 2008b).

Neste tipo de lesões, a OTH deve ser usada como tratamento adjunto, estando descritas reduções na mortalidade e morbilidade dos doentes, redução do tempo de internamento hospitalar e da necessidade de mais cirurgias (Cianci *et al.*, 1988; Pritchard *et al.*, 2001; Gesell, 2008b).

1.7.1.14 Perda de Audição Espontânea

A perda de audição espontânea é caracterizada como a perda durante mais de três dias e a incapacidade de ouvir pelo menos trinta decibéis de pelo menos três frequências contínuas.

Ao entendermos o elevado grau de metabolismo e a elevada demanda em oxigénio da cóclea e de todas as estruturas envolventes percebemos qual o papel da OTH nestes casos. A cóclea é oxigenada principalmente através da rede capilar coclear que difunde o oxigénio para a perilinfa e cortilinfia (Piper *et al.*, 2011).

Segundo o mesmo autor, nesta doença a tensão de oxigénio presente na perilinfa está bastante reduzida/afetada e não é suficiente para que se dêem as trocas gasosas e a correta perfusão da cóclea e suas estruturas. Assim, a OTH vai elevar e repor a tensão em oxigénio coclear.

Apesar de haver diversos tratamentos propostos (vasodilatadores, esteróides e OTH) aquele ao qual foi atribuído maior eficácia e evidência médica foi à OTH (Cochrane Review,

2010). Assim, quanto mais rápida for aplicada a OTH após a perda de audição maiores e melhores resultados serão obtidos.

1.8 Aplicabilidade na Medicina Veterinária

Segundo a International ATMO (2019), em medicina veterinária os protocolos de tratamento podem variar, sendo por isso, necessário um exame prévio pormenorizado a cada doente.

Variáveis obtidas na anamnese como a história pregressa, a(s) doença(s) presente(s), a medicação que está a ser utilizada e a resposta e tolerância ao tratamento por OTH podem afetar a duração, quantidade, pressão e frequência dos tratamentos.

Deste modo, segundo a International ATMO o intervalo de pressão mais seguro para um tratamento é entre 10-22psi durante 30 a 40 minutos, podendo-se repetir o tratamento a cada 6/8 horas, num total de 2 tratamentos por dia. A maioria dos doentes é submetida a 3 tratamentos e depois reavaliados.

Especificamente na medicina veterinária, segundo a Geiser e Johnson (2019) as indicações mais comuns para a OTH são:

- ❖ Trauma/Lesão da medula espinhal e/ou da cabeça
- ❖ Tratamento de qualquer tipo de feridas, especialmente feridas contaminadas
- ❖ Traumas
- ❖ Queimaduras
- ❖ Lesões radio-induzidas
- ❖ Lesões Isquémicas/ de Reperusão (Dilatações gástricas, volvulus)
- ❖ Inflamação (pancreatite, cistite, peritonite)
- ❖ Infecções fúngicas; bacterianas (Pneumonia por aspiração, histoplasmoze, blastomicose) e parasitárias como a Leishmaniose (Ayres, 2007).
 - ✓ Osteomielites e infecções de tecidos moles
- ❖ Anemias graves
- ❖ Eventos isquémicos (tromboembolismo fibrocartilaginoso, acidentes vasculares cerebrais)
- ❖ FLAP's dérmicos comprometidos
- ❖ Intoxicação por monóxido de carbono
- ❖ Envenenamento por mordedura de cobras/aranhas (Síndromes compartimentais)

1.9 Complicações, Riscos e Efeitos Secundários

Qualquer procedimento médico tem sempre um risco associado, assim em qualquer terapia deve-se avaliar os riscos/benefícios para o doente. Na medicina humana a OTH está documentada como um procedimento com um risco aceitável desde que sejam cumpridas todas as recomendações de segurança e uma correta examinação tanto pré como pós tratamento (Plafki *et al.*, 2000).

Na medicina veterinária os doentes costumam estar calmos, recetivos ao tratamento ficando normalmente relaxados e até sonolentos (Edwards, 2010b).

As complicações mais comuns vão desde a toxicidade do oxigénio, que pode provocar cataratas e/ou miopia (Bantseev *et al.*, 2004), síndrome descompressivo, barotrauma, stress oxidativo e ainda convulsões resultantes da toxicidade do oxigénio, assim como, toxicidade pulmonar (Mensack & Murtaugh, 1999). A ocorrência de toxicidade pulmonar e/ou nervosa é dependente da pressão parcial de oxigénio a duração da exposição, estando no entanto, relacionadas com a libertação de espécies de oxigénio reativas (ROS) (Jain., 2009).

1.9.1 Barotrauma

O barotrauma, sendo uma manifestação de dor, ocorre devido às alterações de pressão e de volume dos gases (capazes de traumatizar) presentes nos espaços cavitários corporais (Jain, 2009).

Existem alguns tipos de barotrauma, sendo o mais comum o barotrauma do ouvido médio/auricular (Plafki *et al.*, 2000), seguido do barotrauma sinusal e o pulmonar.

O barotrauma auricular e sinusal têm maior probabilidade de ocorrer aquando da compressão ou da descompressão, uma vez que é nestas fases que o gás preso nas estruturas e canais auriculares e sinusais sofre maiores alterações de volume causando dor, principalmente quando existem otites, sinusites, rinites ou ainda infeções do trato respiratório superior (Sheffield & Smith, 2002; Edwards, 2010b).

O barotrauma pulmonar tem maior probabilidade de acontecer durante a descompressão, quando o ar presente nos pulmões aumenta podendo rupturar o pulmão causando um enfisema pulmonar, mediastínico, ou ainda pneumotórax (Edwards, 2010b).

No caso da medicina veterinária, esta complicação pode ser mais difícil de diagnosticar, porém, o médico veterinário deve estar alerta para identificar sinais de

desconforto ou dor auricular ou de ansiedade como por exemplo, abanar ou arranhar a cabeça, “mastigar”, epistáxis, dispneia (Edwards, 2010b; Geiser, 2019).

1.9.2. Toxicidade do Oxigénio

A toxicidade do oxigénio pode ocorrer de três formas: ocular, nervosa (sistema nervoso central) e pulmonar (Sheffield & Smith, 2002).

A forma ocular manifesta-se sob como miopia progressiva e cataratas depois da realização de algumas sessões de OTH (Schaal *et al.*, 2003). Nos humanos estão também reportadas dificuldades na visão noturna. Contudo, todas estas alterações oculares são revertidas semanas ou mesmo dias após a OTH (Sheffield & Smith, 2002).

Em relação à forma pulmonar, ainda que muito rara, é observada quando existe dor torácica, tosse e sinais característicos de doenças pulmonares obstrutivas crónicas (Sheffield & Smith, 2002).

Os doentes que estejam a receber oxigenoterapia suplementar podem estar mais predispostos à toxicidade do oxigénio a nível pulmonar (Grim *et al.*, 1990).

Quanto à forma nervosa, esta é quase sempre manifestada através de convulsões (Chavko *et al.*, 2003; Moskvina *et al.*, 2003) que podem ser precedidas de vômitos, náuseas e ainda tremores faciais. Doentes com febre, níveis de glucose baixos ou que tomem esteróides ou outro tipo de medicação têm um risco acrescido de sofrerem deste tipo de toxicidade (Sheffield & Smith, 2002).

A incidência de convulsões originadas pela toxicidade do oxigénio durante sessões de OTH (entre 2,0-2,4 ATA) é aproximadamente 0,01% segundo Sheffield & Smith (2002) e menor ou igual que 0,03% segundo Hampson & Atik (2003) e Yildiz *et al.* (2004).

A toxicidade do oxigénio ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de radicais livres no ambiente hiperbárico e a capacidade de defesa do organismo perante estes radicais (Geiser, 2019).

1.9.3 Hipoglicémia em Doentes Diabéticos

Doentes hipoglicémicos podem apresentar sinais de agitação, náuseas, tonturas, suores, estando ainda predispostos para convulsionar. Este tipo de doente só deve ser submetido ao tratamento hiperbárico se os valores de glucose no sangue forem superiores a 100 g/dl. A dieta do doente, a medicação para controlo da diabetes e a resposta fisiológica

constituem os três fatores que podem contribuir para que haja uma reação hipoglicémica à OTH (Sheffield & Smith, 2002).

1.9.4 Ansiedade por Confinamento

A ansiedade por confinamento constitui na medicina veterinária, uma das principais possíveis complicações uma vez que nunca sabemos qual a reação do doente ao estar confinado e fechado dentro da câmara hiperbárica. Assim, devemos conhecer bem o nosso doente e garantir que o mesmo preenche todos os critérios para que possa permanecer e suportar estar fechado dentro da câmara hiperbárica sem apresentar sinais de ansiedade, stress ou desconforto (Geiser, 2019).

O recurso a ansiolíticos pode ser necessário antes do tratamento hiperbárico (Edwards, 2010b).

1.9.5 Síndrome Descompressiva

A síndrome descompressiva recorrente do extravasamento de gás (normalmente nitrogénio) para a circulação sanguínea e tecidos é rara na OTH e tem como solução uma nova compressão seguida de uma descompressão mais lenta (Edwards, 2010b).

1.10 Contraindicações

Na medicina humana e medicina veterinária o pneumotórax não tratado e alguns fármacos constituem as únicas contraindicações absolutas (Memar *et al.*, 2019):

- ❖ Pneumotórax não tratado: o gás presente entre a parede torácica e a pleura pulmonar vai aumentar de volume quando ocorre a descompressão resultando numa enorme tensão a nível pulmonar (Memar *et al.*, 2019).
- ❖ Em relação aos fármacos, os agentes anticancerígenos, produtos à base de álcool e alguns agentes antibióticos são aqueles que são contraindicados (Memar *et al.*, 2019).

1.11 Segurança e Maneio

O ambiente hiperbárico é constituído por 100% de oxigénio levando ao risco de qualquer faísca ser causa de um incêndio, sendo esta uma realidade. Assim, é aconselhado retirar coleiras, peitorais ou outros adereços que o animal possa ter. Quanto aos catéteres intravenosos, devem ser cobertos com tiras de algodão. É ainda de referir que todas as mantas

ou cobertores que podem entrar na câmara sejam constituídos por 100% de algodão (Lyman, 2008). Os fixadores externos em caso de fraturas ortopédicas, também devem ser envolvidos em algodão. Os colares isabelinos também podem entrar na câmara, desde que sejam de plástico, não contenham velcro ou metal e sejam apenas seguros por ligaduras de algodão. Tubos de alimentação (nasogástricos ou esofágicos) podem entrar desde que tapados e protegidos. Os drenos de feridas são permitidos. Os *patches* ou medicações transdérmicas devem ser removidos, no mínimo 12 horas antes de um tratamento por OTH. Em relação a um doente com histórico de estados convulsivos, depende do médico veterinário a avaliação cuidada dos riscos vs. benefícios da realização de um tratamento por OTH (Geiser & Johnson, 2019).

A fim de prevenir qualquer acidente derivado da eletricidade estática presente, a câmara deve ter uma ligação terra e ser testada antes de ser ligada, assim como o doente deve ser humedecido com o objetivo de reduzir o risco de ignição (Crowe, 2000; Lyman, 2008).

O uso da câmara tipo C em medicina veterinária apresenta alguns desafios quanto à monitorização do doente, nomeadamente quanto aos parâmetros vitais e quanto à ocorrência de qualquer problema ou imprevisto (Jain, 2009).

Ainda que a maioria deste tipo de câmaras possam ser descomprimidas rapidamente, pode ainda levar alguns minutos até se poder retirar o doente, dependendo em que fase do ciclo se encontra e que resposta é obtida da variação abrupta da pressão. Ainda assim, a maioria deste tipo de câmaras possui janelas de visualização para o interior e monitores televisivos para observação do doente em direto, devendo ainda todos os técnicos, enfermeiros e médicos possuírem certificação própria para poderem operar uma câmara deste tipo (Jain, 2009).

Capítulo III

1. Objetivos do Estudo

O presente estudo prospetivo preliminar foi desenhado com o objetivo de avaliar se a terapêutica por oxigenoterapia hiperbárica (OTH) evidenciava reações secundárias por parte do doente, colocando a própria terapêutica em desvantagem clínica. Deste modo, indicar quais foram os efeitos secundários menores (ESm) e os efeitos secundários maiores (ESM) registados ao longo da OTH.

O presente estudo, também teve como objetivo verificar quais foram as etiologias com maior e menor prescrição para a OTH de acordo com aquelas propostas pela UHMS.

Por fim, pretendeu-se ainda com este estudo, encontrar linhas orientativas de tratamento para as diversas etiologias referenciadas para a OTH referidas no segundo objetivo com indicações claras quanto ao número de tratamentos e quais as atmosferas (ATA) a prescrever de modo a obter resultados positivos.

1.1 Material e Métodos

O estudo prospetivo preliminar foi realizado no Centro de Reabilitação e Regeneração Animal de Lisboa (CR²AL) no período compreendido entre 01 de maio de 2019 e 31 de Janeiro de 2020, sendo um estudo de âmbito clínico no cão e gato.

O estudo apresenta procedimentos necessários para a recolha de dados em âmbito de consultas clínicas, sendo assim, não foi avaliado pela comissão de ética pois, para cumprir os primeiros dois objetivos enquadrou-se num estudo observacional e quanto ao terceiro objetivo, não se utilizaram, em nenhum dos doentes, níveis de atmosferas acima do indicado, segundo Memar *et al.* (2019) para o cão e gato, ou seja, atmosferas superiores a 3 ATA, equivalente a 29,4 psi.

1.1.1 Amostra Populacional do Estudo

O estudo clínico foi composto por uma amostra populacional de 50 doentes, sendo representada por 44 cães (n=44) com média de idade de 7,6 anos e peso médio de 21,5 kg, sendo 5 de raça braquicéfala e 39 de raça não braquicéfala, e 6 gatos (n=6) com média de idade de 3,6 anos, com peso médio de 3,7 kg e de raça não definida.

1.1.2 Critérios de Seleção

Na admissão, todos os doentes do estudo, cães e gatos, foram selecionados de modo a retirar do estudo aqueles que apresentassem:

- Otites externas recorrentes com estenose do canal auditivo;
- Otites internas em fase aguda ou crónica;
- Frequência respiratória superior a 40 r.p.m (respirações por minuto);
- Frequência respiratória superior a 20 r.p.m mas com sons respiratórios abafados à auscultação compatíveis de enquadramento clínico de pneumotórax;
- Diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca congestiva, hipertrófica ou dilatada, numa fase de instabilidade clínica;
- Diagnóstico prévio de massa intratorácica ou abdominal;
- Doentes que nas últimas 72 horas tivessem tomado banho ou colocado colónias com produtos à base de álcool, petróleo, óleos ou ainda produtos que libertassem vapores.
- Doentes que estivessem a ser submetidos a protocolos de quimioterapia com o fármaco Doxirubicina nas últimas 48 horas;
- História de febre persistente;
- História de convulsões ou diagnóstico de epilepsia de origem central ou idiopática;
- Prescrição de cisplatina e antibióticos à base de sulfamidas.

A seleção da amostra populacional requereu deste modo, uma avaliação do canal auditivo com o otoscópio Gowllands ® para auscultação torácica um estetoscópio Littman Classic III ®, em caso de dúvida a realização de meio imagiológico radiológico com três projeções a nível torácico laterolateral direito, laterolateral esquerdo, dorsoventral e/ou ventrodorsal com o equipamento Carestream BMI-BMXAR-30 ®. Durante o exame físico sincronizado e detalhado, perante palpação se suspeitasse de efeito massa era necessário efetuar a técnica AFAST (Abdominal Focused Assessment with Sonography for Trauma, Triage and Tracking) de modo a excluir doentes com aumento da pressão intra-abdominal com o equipamento Esaote Veterinary 2019 ®.

1.1.3 Desenho do Estudo

Neste estudo os 44 cães e 6 gatos admitidos, deram entrada no CR²AL para uma consulta de preparação à OTH de modo a selecionar a amostra populacional correta.

Na consulta prévia à OTH, o tutor foi avisado que o doente deveria retirar todos os peitorais, colares e coleiras de metal assim como, algum dispositivo eletrónico quando desse entrada na câmara hiperbárica. O tutor foi ainda informado dos possíveis riscos de barotrauma e foi solicitada a assinatura de um termo de aceitação do tratamento e dos possíveis efeitos secundários.

Após a consulta, foi prescrito o tratamento por OTH tendo em consideração que os doentes que apresentassem cateter intravenoso ou sonda urinária, os mesmos foram protegidos por bandas de 100% de algodão. Todos os doentes que se apresentavam com pensos ou fixadores externos, os mesmos foram também revestidos com algodão, e doentes com pensos com talas foram sujeitos à sua remoção.

Em nenhum dos doentes do estudo, tanto cães como gatos, foi administrado qualquer tipo de fármaco sedativo, ansiolítico ou anestésico para realizar a OTH.

Todos os tratamentos por OTH foram realizados por médicos veterinários credenciados pela HVM ® (*Hyperbaric Veterinary Medicine*) (Anexo II), com dois dos mesmos certificados pela International ATMO ® e um deles certificado como *safety director* pela mesma instituição. É de referir ainda que todas as consultas foram realizadas pelo mesmo médico veterinário credenciado pela HVM e certificado pela International ATMO ®, sendo ainda instrutor do CCRP (*Certified Canine Rehabilitation Practitioner*).

1.1.4 Protocolo da Oxigenoterapia Hiperbárica do Estudo

A OTH foi realizada numa câmara hiperbárica monolugar tipo C, composta por duas janelas oculares de cada lado e um monitor televisivo com transmissão em direto de duas câmaras digitais presentes no interior da câmara hiperbárica da HVM ® como representado na Figura 3.



Figura 3. Modelo da Câmara Hiperbárica (Fotografia gentilmente cedida pelo CR²AL).

A câmara hiperbárica é fornecida por um sistema de oxigénio composto por um circuito de garrafas de oxigénio com 200 bars cada, tendo dois grupos de três garrafas, como observado na Figura 4. Este sistema encontra-se certificado pela Linde ® (Anexo III).



Figura 4. Circuito de Garrafas de Oxigénio que Fornece a Câmara Hiperbárica (Fotografia gentilmente cedida pelo CR²AL).

Os tratamentos realizados tiveram a duração de 60 a 90 minutos e foram efetuados cada 24 horas. No estudo apenas se realizou um tratamento por dia por doente, tendo-se prescrito para situações clínicas agudas 3 a 5 tratamentos consecutivos e para ocorrências clínicas crónicas 5 a 10 tratamentos. Os primeiros 5 tratamentos eram consecutivos e os restantes divididos em 3 tratamentos na seguinte semana e 2 na última semana. Tendo em consideração que em doenças degenerativas a prescrição não tem limite, concluindo-se em 2 tratamentos por semana.

No presente estudo, o intervalo terapêutico foi considerado entre 1,4 a 2,8 ATA. Durante um tratamento todos os doentes foram sujeitos a uma compressão e a uma descompressão, como observado no Gráfico 2.

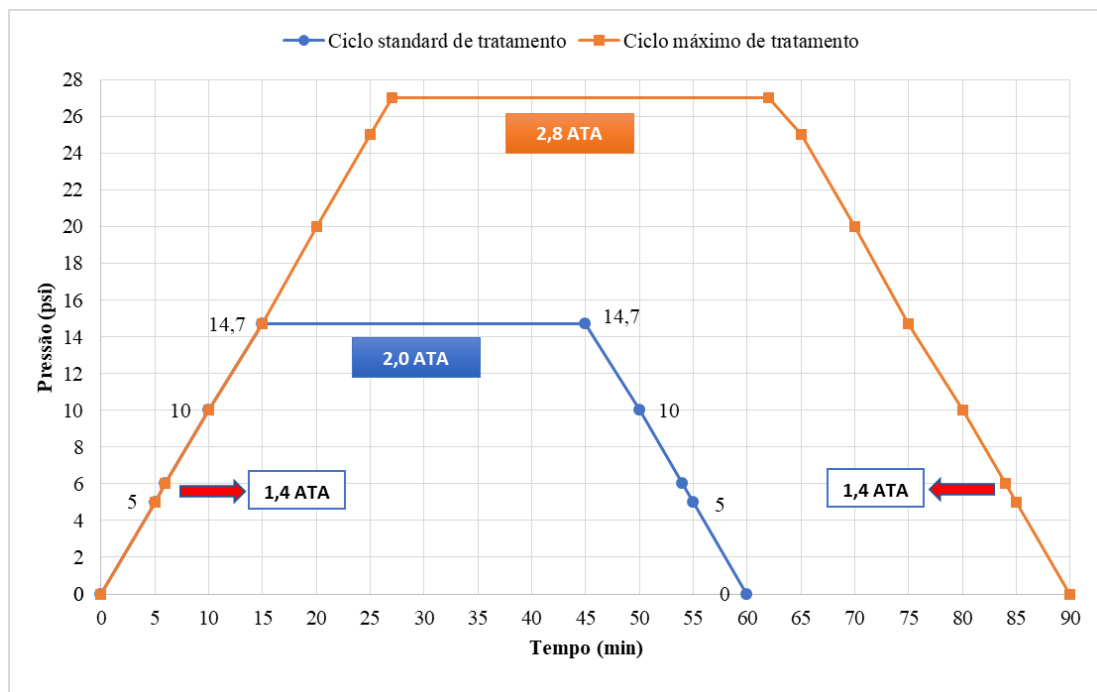


Gráfico 2. Representação de um Ciclo de Tratamento da OTH a 2,0 ATA (14,7psi) e 2,8 ATA (27psi). OTH – Oxigenoterapia Hiperbárica; ATA – Atmosferas Absolutas; psi – per square inch; min – minutos.

Todos os doentes previamente à entrada na câmara hiperbárica foram pulverizados e humedecidos com água a fim de reduzir o risco de ignição associado à OTH. A todos os doentes foi ainda realizada limpeza auricular com a solução Epiotic® previamente a cada tratamento.

Protocolarmente, aquando da ligação da câmara hiperbárica, a mesma foi obrigatoriamente sempre testada quanto à “ligação à terra” tendo de obter valores entre 0 a 1ohm (Ω).

Todos os doentes foram monitorizados tendo em consideração os efeitos secundários menores (ESm) como vocalizar, bocejar, deglutir, coçar o pavilhão auricular, abanar a cabeça, ansiedade ao fim de 5-10 minutos de tratamento, relaxados ao fim de 5-10 minutos de tratamento, como referido na Tabela 8, assim como aumento da frequência respiratória.

Os efeitos secundários maiores (ESM) considerados neste estudo foram o barotrauma, o estado convulsivo, o estado de ansiedade destrutivo, síncope e morte, como representado na Tabela 8.

Tabela 8. Efeitos Secundários Menores e Maiores Considerados no Estudo

Efeitos Secundários Menores (ESm)	Efeitos Secundários Maiores (ESM)
Abanar a Cabeça	Barotrauma
Aumento da Frequência Respiratória	Estado Convulsivo
Bocejar	Estado de Ansiedade Destrutivo
Coçar o Pavilhão Auricular	Síncope
Deglutir	Morte
Vocalizar	
Ansiosos ao Fim de 5-10 minutos de Tratamento	
Relaxados / Adormecidos ao Fim de 5-10 minutos de Tratamento	

ESm – Efeitos Secundários Menores; ESM – Efeitos Secundários Maiores.

Durante todo o procedimento de OTH esteve sempre presente um médico veterinário que monitorizava os doentes em diferentes patamares quanto aos ESm e ESM através de *checklist*, como representado no Apêndice II.

Na compressão os patamares foram 5 psi e 6 psi. No decorrer do tratamento todos os doentes foram monitorizados a 10 psi, 15 psi, 20 psi, 25 psi e 27 psi. Na descompressão, e pensando num doente que alcançou os 27 psi, foram monitorizados a 25 psi, 20 psi, 15 psi, 10 psi, 5 psi e 0 psi. Deve-se referir que nem todos os participantes do estudo atingiram os 27 psi, ou seja, as 2,8 ATA referidas anteriormente.

1.1.5 Recolha de Dados Clínicos

A amostra populacional foi categorizada em:

- ❖ Sexo – Nesta categoria dividiu-se a população em 0 as fêmeas e em 1 os machos;
- ❖ Idade – Na idade dividiu-se a população em doentes com idades menores ou iguais a 7 anos em 0 e superior a 7 anos em 1;

- ❖ Peso – A amostra populacional foi separada em menores ou iguais a 15 kg em 0 e maiores que 15 kg em 1;
- ❖ Raça – A amostra foi classificada em raça braquicéfala em 0 e raça não braquicéfala em 1;
- ❖ Etiologia Referenciada – nesta categoria os animais referenciados na etiologia neurológica foram os de categoria E_N , na etiologia de trauma E_T e por fim, na etiologia metabólica E_M ;
- ❖ Maneio Conservativo/Cirúrgico – Para o maneio conservativo foi classificado em 0 e para o cirúrgico em 1;
- ❖ ATA terapêutica (ATA_t) (intervalo terapêutico) – Todos os doentes nos quais se aplicou uma atmosfera máxima menor que 2,0 ATA foram considerados em 0, os que efetuaram atmosferas máximas iguais a 2,0 ATA em 1 e nos que se aplicou atmosferas superiores a 2,0 ATA em 2;
- ❖ Número máximo de tratamentos por doente ($T_{x\text{máx}}$) – a amostra populacional foi dividida em três categorias: $T_{x\text{máx}}$ menor ou igual a 5 em 0, $T_{x\text{máx}}$ maior que 5 e menor que 10 em 1 e $T_{x\text{máx}}$ maior ou igual a 10 em 2;
- ❖ Apetência para a câmara em 0 e sem apetência para a câmara em 1;
- ❖ Coçar o pavilhão auricular em 0 e não coçar o pavilhão auricular em 1;
- ❖ Abanar a cabeça em 1 e não abanar a cabeça em 0;
- ❖ Vocalizar em 0 e não vocalizar em 1;
- ❖ Bocejar em 0 e não bocejar em 1;
- ❖ Deglutir em 0 e não deglutir em 1;
- ❖ Relaxados ou adormecidos em 5-10 minutos em 0 e não relaxados ou adormecidos em 5-10 minutos em 1;
- ❖ Ansiosos ao fim de 5-10 minutos em 0 e não ansiosos ao fim de 5-10 minutos em 1;
- ❖ Resultado positivo quanto à evolução do controlo da doença em 0 e sem resultado positivo quanto à evolução do controlo da doença em 1;
- ❖ Com barotrauma em 0 e ausência de barotrauma em 1;
- ❖ Com morte em 0 e sem morte em 1;
- ❖ Com convulsões em 0 e ausência de convulsões em 1;
- ❖ Presença de síncope em 0 e ausência de síncope em 1;

- ❖ Com sinais de ansiedade destrutiva em 1 em ausência de sinais de ansiedade destrutiva em 1.

A amostra também foi dividida em 3 categorias (E_N , E_T , E_M), permitindo descrever a categorização segundo o sexo, idade, peso e raça.

1.1.6 Análise Estatística

Neste estudo os resultados foram registados em folhas de cálculo do Microsoft Office Excel 2010 ® (Microsoft, EUA).

A análise estatística consistiu na caracterização da amostra, mediante a análise de frequências das diversas variáveis categóricas, tais como: sexo, idade, peso, raça, etiologia referenciada, maneio conservativo ou cirúrgico, ESm e ESM da terapêutica, ATAt e número de tratamentos máximo por doente ($T_{x\text{máx}}$).

No que concerne à análise estatística interferencial, foi utilizado o programa SPSS 2017 ®, no qual foram realizados testes Chi-Quadrado para cruzamento das variáveis categóricas e avaliação das relações entre:

- ATA_t (ATA_t média dos valores registados) e os ESm;
- ATAt e os ESM;
- ATAt e a idade, raça, peso, maneio, apetência para a câmara e etiologia;
- Idade e os ESM, ESm, e apetência para a câmara;
- Raça e os ESM, ESm e apetência para a câmara;
- Peso e os ESM, ESm, e apetência para a câmara;
- Resultado positivo quanto à evolução da doença e idade, peso, sexo, raça, etiologia, maneio, ATA_t , ESM, ESm e apetência para a câmara;
- Número máximo de tratamentos por doente e idade, peso, raça, etiologia, maneio, ATA_t , resultado positivo quanto à evolução e controlo da doença, ESM, ESm, apetência para a câmara.

1.2 Resultados

A apresentação de resultados foi feita de modo conjunto, ou seja, cães e gatos como universo populacional.

A amostra populacional foi constituída por 48% (24/50) de machos e 52% (26/50) de fêmeas, quanto ao peso, 44% (22/50) da amostra foi caracterizada por um peso menor ou

igual a 15 kg e 56% (28/50) da amostra por um peso maior que 15 kg. No que diz respeito à idade, 64% (32/50) possuía uma idade menor ou igual a 7 anos, enquanto 36% (18/50) da amostra possuía uma idade maior que 7 anos. Relativamente à raça, 90% (45/50) da amostra enquadrou-se na categoria raças não braquicéfalas, enquanto 10% (5/50) em raças braquicéfalas.

De seguida, os três grupos etiológicos presentes na amostra populacional foram caracterizados quanto ao sexo, idade peso e raça, conforme representado na Tabela 9.

Tabela 9. Distribuição dos Três Grupos Etiológicos da Amostra Populacional

	Sexo		Idade		Peso		Raça		Total de Casos
	M	F	≤7Anos	>7Anos	≤15kg	>15kg	B	NB	50
E_N	16	13	16	13	13	16	5	24	29
E_T	5	9	12	2	8	6	0	14	14
E_M	3	4	4	3	1	6	0	7	7

E_N – Etiologia Neurológica; E_T – Etiologia Trauma; E_M – Etiologia Metabólica; M – Machos; F – Fêmeas; kg – kilograma; B – Braquicéfala; NB – Não Braquicéfala.

Em relação ao tipo de maneio obtivemos 62% (31/50) de doentes com maneio conservativo e 38% (19/50) com maneio cirúrgico.

No que concerne ao intervalo terapêutico, aplicou-se uma atmosfera máxima menor que 2,0 ATA em 30% (15/50) dos doentes, uma atmosfera máxima igual a 2,0 em 6% (3/50) e uma atmosfera superior a 2,0 ATA em 64% (32/50) dos doentes, sabendo que o *plateau* nestes doentes foi de 2,8 ATA. Relativamente ao número máximo de tratamentos por doente, 70% (35/50) realizou um número menor ou igual a 5 tratamentos, 12% (6/50) realizou entre 5 a 10 tratamentos e 18% (9/50) 10 ou mais tratamentos.

Em relação à apetência para a câmara, 76% (38) dos doentes apresentaram apetência para a câmara, enquanto 24% (12) não a demonstravam. No que se refere aos ESm: 12 % (6) dos doentes coçaram o pavilhão auricular, enquanto 88% (44) não; 16% (8) vocalizaram, enquanto 84% (42) não; 42% (21) bocejaram, enquanto 58% (29) não; 42% (21) deglutiram, enquanto 58% (29) não; 98% (49) demonstraram estar relaxados ou adormecidos ao fim de 5-10 minutos de tratamento, enquanto 2% (1) não; 2 % (1) demonstraram estar ansiosos ao fim de 5-10 minutos de tratamento, enquanto 98% (49) não; 42% (21) abanaram a cabeça, enquanto 58% (29) não.

Em relação ao resultado positivo quanto à evolução do controlo da doença, 80% (40) demonstrou um resultado positivo, enquanto 20% (10) não.

Relativamente aos ESM, 2% (1) apresentaram sinais de barotrauma, enquanto 98% (49) não e 100% (50) da amostra não sofreu nenhuma fatalidade, convulsão, síncope ou sinais de ansiedade destrutiva.

Em relação à etiologia referenciada da amostra, que foi diagnosticada e diferenciada previamente e com a realização de exames complementares de diagnóstico, verificou-se que 58% (29/50) dos casos foram de origem neurológica, 28% (14/50) de origem traumática e 14% (7/50) de etiologia metabólica, como representado no Gráfico 3.

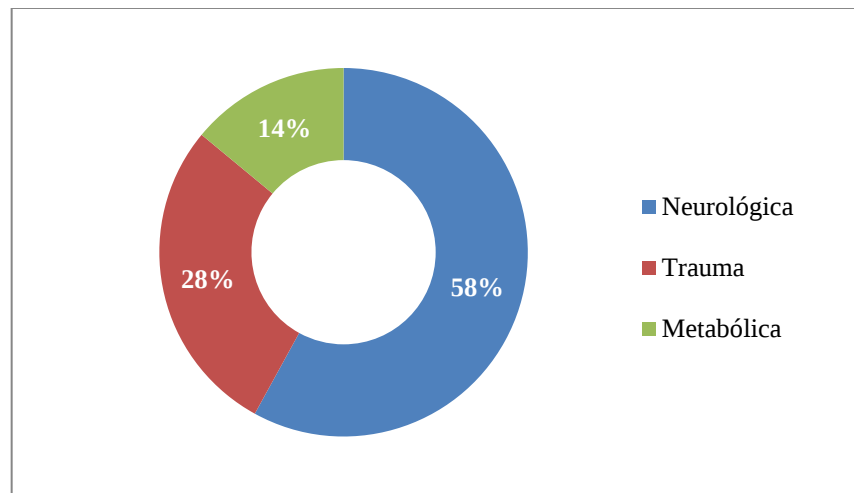


Gráfico 3. Distribuição da Amostra por Etiologia Referenciada

Dentro da etiologia neurológica (EN), 24% (7/29) dos doentes apresentaram doença do disco intervertebral (DDIV) tipo I, 21% (6/29) DDIV tipo II (associado a osteoartrite (O.A.)), 17% (5/29) mielomalácia descendente, 14% (4/29) mielopatia aguda não compressiva por extrusão do núcleo pulposo, 10% (3/29) doença neurológica periférica (polineuroradiculopatia idiopática), 7% (2/29) mielopatia degenerativa e também 7% (2/29) mielopatia por quistos aracnóides, como pode ser observado no Gráfico 4.

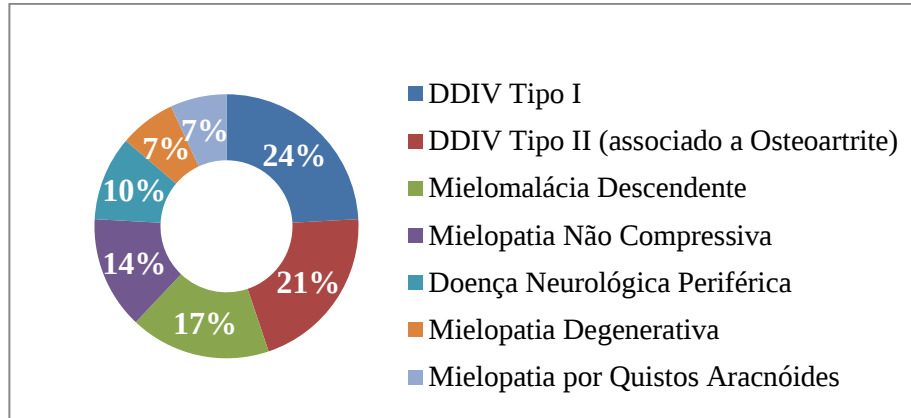


Gráfico 4. Distribuição da População com Etiologia Neurológica nas Diferentes Doenças. DDIV – Doença do Disco Intervertebral.

Na Tabela 10 encontra-se representada a amostra populacional quanto ao sexo, idade, peso e total de casos.

Tabela 10. Distribuição da Amostra Populacional na Etiologia Neurológico

Etiologia Neurológico	Sexo		Idade		Peso		Total de Casos
	M	F	≤7 Anos	>7 Anos	≤15kg	>15kg	29
DDIV Tipo I	4	3	4	3	5	2	7
DDIV Tipo II (com O.A.)	4	2	0	6	0	6	6
Mielomalácia Descendente	3	2	5	5	5	0	5
Mielopatia não Compressiva	2	2	3	1	0	4	4
Doença Neurológica Periférica	2	1	3	0	0	3	3
Mielopatia Degenerativa	2	0	1	1	0	2	2
Mielopatia por Quistos Aracnóides	0	2	0	2	2	0	2

M – Machos; F – Fêmeas; kg – kilograma; DDIV – Doença do Disco Intervertebral; O.A. – Osteoartrite.

No grupo etiológico dos doentes que sofreram trauma, obteve-se 43% (6/14) de feridas contaminadas e edemaciadas dos tecidos subcutâneos e musculares, 36% (5/14) feridas contaminadas associadas à presença de osteomielite, confirmada por cultura e

antibiograma e 21% (3/14) de feridas pós-cirúrgicas com envolvimento ósseo, como demonstra o Gráfico 5.

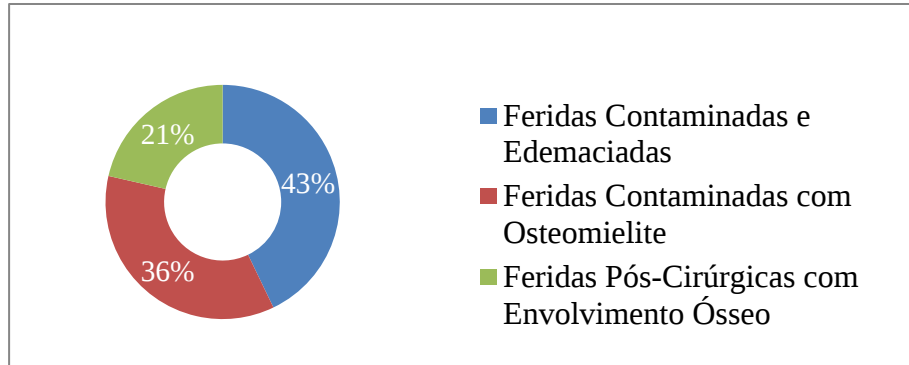


Gráfico 5. Distribuição da Amostra da Etiologia Trauma nas Diferentes Categorias

Da mesma forma, na Tabela 11, encontra-se descrita a mesma amostra populacional quanto ao sexo, idade, peso e total de casos clínicos.

Tabela 11. Distribuição da Amostra Populacional na Etiologia Trauma

Etiologia Trauma	Sexo		Idade		Peso		Total de Casos
	M	F	≤7Anos	>7Anos	≤15kg	>15kg	14
Feridas Contaminadas e Edemaciadas	4	2	5	1	2	4	6
Feridas Contaminadas com Osteomielite	5	9	12	2	8	6	5
Feridas Pós-Cirúrgicas com E.O.	3	4	4	3	1	6	3

M – Machos; F – Fêmeas; kg – kilograma; E.O. – Envolvimento Ósseo.

No que concerne à etiologia metabólica, 43% (3/7) dos doentes apresentavam anemia imunomediada auto-imune, 28% (2/7) dos doentes esplenectomizados apresentavam-se com anemia imunomediada auto-imune e 29% (2/7) anemia hemolítica ou sépsis, como observado no Gráfico 6.

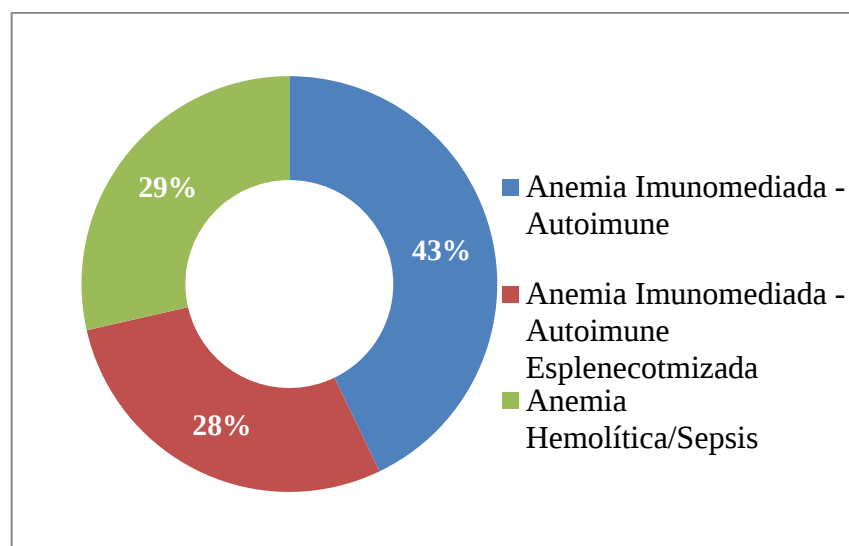


Gráfico 6. Distribuição da Amostra de Etiologia Metabólica nas Diferentes Doenças

Na Tabela 12, encontra-se a distribuição da amostra populacional da E_M quanto ao sexo, idade, peso e total de casos clínicos.

Tabela 12. Distribuição da Amostra Populacional na Etiologia Metabólica

Etiologia Metabólica	Sexo		Idade		Peso		Total de Casos
	M	F	≤7Anos	>7Anos	≤15kg	>15kg	7
Anemia Imunomediada Autoimune	1	2	2	1	0	3	3
Anemia Imunomediada Autoimune Esplenectomizada	0	2	1	1	0	2	2
Anemia Hemolítica/Sépsis	2	0	1	1	1	1	2

M – Machos; F – Fêmeas; kg – kilograma.

Na análise estatística deste estudo, foi comprovado que a média de valores de ATA_t apresentou valores significativos em relação à idade dos doentes com $p=0,087$.

Em relação ao peso, sexo, etiologia, tipo de manejo, raça, apetência para a câmara e os ESm e ESM não houve correlação.

De igual forma, no cruzamento entre a idade, raça e peso e os ESM não se observou qualquer tendência estatística. Em relação ao cruzamento entre as variáveis idade, peso e raça e as variáveis apetência para a câmara e os ESm não se verificou qualquer correlação.

Relativamente ao cruzamento entre o resultado positivo quanto à evolução do controlo da doença e o peso, sexo, raça, etiologia, manejo, média dos valores de ATAt, ESM e os ESm não se observou qualquer significância estatística. No entanto, efetuou-se o cruzamento entre o resultado positivo quanto à evolução do controlo da doença e a idade, obtendo-se uma tendência significativa de $p=0,087$.

No estudo não existiu correlação positiva entre o número máximo de tratamentos e o sexo, idade, peso, etiologia, manejo e média de ATAt, contudo, na correlação com a raça, esta mostrou ser uma correlação positiva, embora sem tendência significativa estatística, onde 2 cães braquicéfalos que efetuaram um número de tratamentos máximo ≥ 10 , sem que apresentassem sinais clínicos de efeitos secundários.

No cruzamento entre o número máximo de tratamentos e o resultado positivo quanto à evolução do controlo da doença verificámos uma tendência com significância estatística, uma vez que, 40/50 doentes, ou seja, 80% dos casos clínicos obtiveram um benefício com a câmara hiperbárica. Os restantes 20% (10/50) dos doentes, não obtiveram resultados que alterassem o desfecho final dos casos clínicos. Demonstrou-se assim, que $p=0,069$ e com um número máximo de tratamentos menor ou igual a 5 (28/40), que representou 70% dos casos, estes tiveram uma evolução positiva com a OTH. É ainda de registar que 17,5% (7/40) obtiveram uma evolução também positiva, embora com um número máximo de tratamentos maior ou igual a 10.

Na correlação com os ESm, não ocorreu nenhum resultado estatisticamente positivo contudo, é de assinalar que 84% (42/50) não vocalizaram durante os tratamentos. De registar ainda que 13 doentes abanaram a cabeça, ou seja, 37,14% (13/35) do total de doentes que realizaram um número máximo de tratamentos menor ou igual a 5 e 6 doentes que efetuaram um número máximo de tratamentos maior ou igual a 10, ou seja, 66,6% (6/9).

Neste estudo a variável ATAt (intervalo terapêutico) foi dividida em tratamentos com atmosferas máximas menor que 2,0 ATA, em tratamentos com atmosferas iguais a 2,0 ATA e em tratamentos com atmosferas maiores a 2,0 ATA e foi cruzada com as mesmas variáveis categóricas, onde não se verificou correlação positiva, embora 14 cães, 43,75% (14/32) que executaram um bloco de maior ou igual a 10 tratamentos, apresentaram peso maior a 15 kg.

Também se verificou que 62,5% (20/32) fizeram o tratamento com ATAt maiores a 2,0 embora com idade inferior ou igual a 7 anos e, 66,6% (12/18) com idade superior a 7 anos, observando-se assim, uma tendência com significância estatística de $p=0,087$.

De entre os 5 cães de raça braquicéfala que efetuaram ATAAt maiores a 2,0, assim como a totalidade dos doentes que realizaram tratamentos com atmosferas superiores a 2,0 não apresentaram sinais clínicos de barotrauma.

Por fim, a totalidade dos doentes mantiveram-se durante as 3 fases dos tratamentos relaxados ao fim de 5-10 minutos de cada tratamento.

Em relação ao total e média de tratamentos por etiologia observámos que na categoria E_N , efetuaram-se 222 tratamentos com uma média de 6,77 tratamentos por doente, como observado na Tabela 13.

Tabela 13. Distribuição da Amostra Populacional da E_N por Total e Média de Tratamentos

Total de Tratamentos Etiologia Neurológico	222
Média de Tratamentos por Doente	6,77

Na categoria E_T , observamos um número de tratamentos mais reduzido, $n=68$ com uma média de 4,53 tratamentos por doente, como representado na Tabela 14.

Tabela 14. Distribuição da Amostra Populacional da E_T por Total e Média de Tratamentos

Total de Tratamentos Etiologia Trauma	68
Média de Tratamentos por Doente	4,53

Por fim, na categoria E_M , foram realizados 43 tratamentos, tendo a sido a média de tratamentos por doente de 6,14, como representado na Tabela 15.

Tabela 15. Distribuição da Amostra da E_M por Total e Média de Tratamentos

Total de Tratamentos Etiologia Metabólico	43
Média de Tratamentos por Doente	6,14

1.3 Discussão

O estudo apresenta uma organização de discussão quanto aos resultados, assim, deste modo, iniciou-se a discussão da amostra populacional como um todo (cães e gatos), individualizando de seguida a continuação da discussão pelos três grupos etiológicos, terminando com a relação entre três variáveis, garantindo uma ampla abordagem aos resultados.

No estudo a amostra populacional encontrou-se bem distribuída quanto ao sexo e peso, o que não ocorreu com a idade, raça e manejo, como já foi referido anteriormente.

No presente estudo a idade média dos cães foi semelhante à idade média apresentada no estudo realizado por Birnie *et al.* (2016). Em relação aos gatos, não está em concordância com o mesmo estudo, uma vez que a média de idade deste estudo foi de 3,6 anos. É de referir, que no presente estudo 10% (5/50) da amostra populacional correspondeu às raças braquicéfalas o que não é referido em Birnie *et al.* (2016), Shmalberg *et al.* (2015), Rosenthal *et al.* (2003) e Takahashi *et al.* (1992).

No que concerne ao intervalo terapêutico, utilizou-se como *baseline* 2,0 ATA, embora 64% (32/50) dos doentes realizaram atmosferas superiores, atingindo um *plateau* de 2,8 ATA estando parcialmente concordante com Birnie *et al.*, (2016) e Shmalberg *et al.* (2015) que utilizaram 2,0 ATA terapêuticas; por outro lado, encontra-se concordante com Rosenthal *et al.* (2003) que aplicou 2,7 ATA, em semelhança com o *plateau* do estudo (2,8 ATA). Deste modo, o presente estudo vai de encontro com as *guidelines* da UHMS e Memar *et al.* (2019).

Ao realizar a terapêutica OTH, temos que ter em consideração a toxicidade do oxigénio, sabendo que 3,0 ATA ou 2200 mmHg foi considerada a máxima pressão segura desde 2002 por Sheffield & Smith e confirmada por Heyboer *et al.* (2017) que refere efeitos patológicos a nível pulmonar como a síndrome alvéolo-intersticial e em casos crónicos, síndromes de hiperplasia celular.

Para Thom (2011) do serviço de emergências médicas da universidade da Pensilvânia o aconselhado foi utilizar 2,0 a 3,0 ATA durante uma hora e trinta minutos a duas horas todos os dias, sendo o referido no protocolo do estudo de uma hora a uma hora e trinta minutos. Contudo, como se pode verificar no Gráfico 2 deste estudo os indivíduos que realizaram terapêutica superior a 2,0 ATA permaneceram mais tempo em tratamento, sendo este tempo considerado terapêutico até atingir, a descompressão referida que era 1,4 ATA.

O presente estudo utilizou uma pressurização de 100% de O₂ numa câmara hiperbárica tipo C, não sendo possível equiparar com a terapia por ar hiperbárico na qual, o que se pressurizava na câmara era apenas ar, portanto, o estudo está totalmente em desacordo com Yanagisawa *et al.* (2011) no qual a compressão era realizada por ar. Nestes tipos de câmaras, a válvula apenas permite o aumento da pressão da câmara até 1,3 ATA, podendo então se afirmar que este tipo de terapia por ar hiperbárico não é considerado um procedimento terapêutico segundo Memar *et al.* (2019).

Um dos objetivos deste estudo foi a verificação da OTH em relação aos seus possíveis efeitos secundários maiores ou menores, assim sendo, quanto aos ESm, 76% (38) dos doentes apresentaram apetência para a câmara, estando de acordo com Shmalberg *et al.* (2015). No que respeita a coçar o pavilhão auricular, 6 doentes tiveram este sinal positivo assim como no estudo de Birnie *et al.* (2016), no qual 7 doentes apresentaram o mesmo sinal. Quanto ao ESm de vocalizar, 8 doentes vocalizaram estando de acordo com o mesmo estudo realizado por Birnie *et al.* (2016). Em relação aos ESm de bocejar e deglutir, o presente estudo apresenta 21 doentes com sinal clínico positivo enquanto que no estudo comparativo apenas 4 doentes o apresentaram para o sinal de bocejar e 13 para o sinal de deglutir, sendo explicado pelo facto do nosso *plateau* em 2,8 ATA poder ter sido atingido em 64% (32/50) da amostra populacional.

Quanto ao ESm relaxados ou adormecidos ao fim de 5-10 minutos de tratamento e ansiedade apenas 1 doente não demonstrou os dois sinais clínicos. Em relação a abanar a cabeça, os resultados do presente estudo são muito próximos com o estudo utilizado como comparação que teve 25 doentes, contrastando com o presente estudo com 21 doentes.

Deste modo, considera-se interessante referir que quanto aos ESm de coçar o pavilhão auricular, vocalizar, bocejar, deglutir e abanar a cabeça o número foi sempre o mesmo, ou seja, são sempre os mesmos doentes que realizavam o conjunto de ESm referidos, sugerindo que são efeitos de compressão e descompressão, para o mecanismo fisiológico de ajuste da pressão segundo a lei de Boyle (Sheffield, 2019), evitando o barotrauma, nomeadamente o auricular; não tendo sido observada uma variabilidade de ESm que ocorreu nos doentes do estudo de Birnie *et al.* (2016). Contudo, ambos os estudos demonstraram que os ESm têm uma percentagem de ocorrência inferior a 50% e quando presentes, nunca colocam em causa a terapêutica (OTH) em desvantagem clínica.

Em relação à presença de ESM, apenas 1 doente, já referido anteriormente, apresentou sinais de barotrauma, tendo-se examinado no fim da terapêutica, não demonstrando sinais neurológicos indicativos de possível intoxicação pelo oxigénio. Concluiu-se ainda que a totalidade da amostra não apresentou qualquer outro ESM, tornando este um procedimento médico seguro.

A aplicabilidade da OTH neste estudo foi dividida em três grandes grupos quanto à sua etiologia, sendo cada uma discutida de forma individual a seguir.

1.3.1 Discussão da Etiologia Neurológica

Quanto à E_N , a amostra foi de 29 doentes, em que as doenças prescritas para o tratamento foram doenças degenerativas de Hansen tipo I e II com 13 (45%) animais, seguida de mielomalácia descendente resultante de hemilenectomias de Hansen tipo I e podendo então afirmar que 18 (62%) dos doentes sofreram de doença degenerativa intervertebral (DDIV).

Esta percentagem elevada de casuística de DDIV foi resultante do facto da OTH ter um papel neuroprotetor, reduzindo o edema tecidular e, atuando através das vias COX-2 tem o poder anti-inflamatório (Jadhav, 2015), sempre que se utiliza tratamentos de 2,5 ATA durante 1 hora de 24 em 24 horas após a lesão, 5 dias sucessivos, estando de acordo com este estudo, que prescreve em situações agudas, 5 tratamentos consecutivos a cada 24 horas.

A OTH foi também prescrita para 4 doentes com mielopatia não compressiva por extração do núcleo pulposo e 2 doentes para mielopatia degenerativa. Estas duas doenças, não apresentavam abordagem cirúrgica, sendo a lesão medular inerente ao stress oxidativo próprio da lesão secundária da medula espinhal, associado à peroxidação lipídica. A OTH, segundo um mecanismo não exato, reduz a libertação de radicais livres mediando assim a peroxidação lipídica (Kwon *et al.*, 2004) e promovendo o controlo e a redução do grupo proteico de mobilidade elevada B1 (*HMGB1 High Mobility Group Protein*).

No presente estudo foi prescrito a OTH para a polineuroradiculopatia idiopática em três doentes e para mielopatia por quistos aracnóides em dois, sendo doenças onde ocorrem reações inflamatórias tanto no sistema nervoso periférico como no sistema nervoso central. Sabe-se que a HMGB1 é produzida normalmente numa lesão inflamatória podendo atuar nos recetores TLR4 e ativar o fator nuclear NF-kB, assim como o stress oxidativo (Kim *et al.*, 2001). Assim, o tratamento por OTH é utilizado com a tentativa de regular a via inflamatória de modo a promover recuperação neurológica (Kang *et al.*, 2015). Assim sendo, a OTH reduz o HMGB1 no 7º e 14º e o NF-kB no 3º, 7º e 14º pós-lesão (Yang *et al.*, 2013 & Kang *et al.*, 2015).

A organização terapêutica para este estudo segue o plano de Kang *et al.* (2015), tendo sido este reforçado por Sun *et al.* (2019), demonstrando significância estatística na redução do nível de NF-kB plasmático do grupo com OTH em contraste com o grupo de controlo na avaliação ao 3º, 7º, 10º e 30º dia após a lesão aguda da medula espinhal (Sun *et al.*, 2019).

1.3.2 Discussão da Etiologia Trauma

Quanto à E_T , a amostra foi de catorze doentes (14), em que as doenças prescritas foram subdivididas em três grupos: feridas contaminadas e edemaciadas (6); feridas contaminadas com osteomielite (5) e feridas pós-cirúrgicas com envolvimento ósseo (3).

A fisiologia da OTH foi igual para os 3 grupos considerados na E_T . Sabendo-se que o tratamento com a câmara hiperbárica com oxigénio a 100% é suscetível de aumentar a pressão parcial em oxigénio dos tecidos e estar também associada à redução do edema com a ativação de fibroblastos e macrófagos, bem como a estimulação da angiogénese e síntese de colagénio (Al-Waili & Butler, 2006).

A OTH permitiu ainda regular os níveis do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) que tem um papel primordial a nível da vascularização (Tai *et al.*, 2010), aumentando a densidade de capilares sanguíneos cutâneos e controlando a permeabilidade vascular (Zhang *et al.*, 2008), para além de ser neurotrófica, controlando ainda a produção de óxido nítrico (NO) (Al-Waili & Butler, 2006).

Neste grupo, incluem-se casos de feridas contaminadas edemaciadas ou associadas a osteomielite, sendo reconhecido à OTH um papel bactericida e bacteriostático para alguns microorganismos, ainda que seja considerado mais importante o efeito sinérgico à abordagem farmacológica antimicrobiana (Çimsit *et al.*, 2009; Edwards, 2010b; Lerche *et al.*, 2017).

Mais uma vez, a prescrição neste estudo, quanto ao valor das ATA, o número de sessões e a duração do tratamento estão de acordo com Feldmeier (2003) indicando tratamentos entre 2,0 a 2,4 ATA *SID*, e de pelo menos noventa minutos. A única indicação que não foi realizada no presente estudo foi a utilização da OTH *BID*, até a obtenção do controlo da infeção da ferida (Çimsit *et al.*, 2009), sabendo-se ainda que o efeito de um tratamento de OTH possa durar até cerca de doze horas (Xing *et al.*, 2018).

A execução dos tratamentos da OTH neste estudo está de acordo com a aplicação de Edwards (2010b), reforçando um papel primordial nas osteomielites refratárias e nos traumas agudos isquémicos.

1.3.3 Discussão da Etiologia Metabólica

Quanto à etiologia E_M a amostra foi de sete doentes (7) sendo subdividida em três grupos, sendo eles: anemia imunomediada auto-imune (3), anemia imunomediada auto-imune esplenectomizada (2) e anemia hemolítica/sépsis (2).

Os tratamentos com a OTH pressurizados a 2,5 ATA, permitem atingir valores de 5,6 ml de oxigénio por dl de sangue (Çimsit *et al.*, 2009), existindo assim na teoria, oxigénio dissolvido no plasma em solução suficiente para suprimir em repouso as necessidades do organismo, mesmo sem o oxigénio ligado à hemoglobina (Edwards, 2010a).

O oxigénio transportado pelo plasma, transforma o mesmo num plasma hiperoxigenado que é considerado o principal fundamento da OTH, baseado na lei de Henry na qual o aumento do oxigénio inspirado permitirá aumentar a quantidade do oxigénio no plasma (Choudhury, 2018 & Memar *et al.*, 2019). Após este fenómeno, existe a difusão gasosa (lei de Graham) permitindo que o oxigénio dos capilares se dissolva nos tecidos do organismo (Sheffield, 2019), tendo em consideração que o oxigénio dissolvido no plasma apresenta maior biodisponibilidade para os tecidos, permitindo a oxigenação de tecidos mais profundos (Edwards, 2010a).

Desta forma, o protocolo terapêutico da OTH para as anemias está de acordo com (Edwards, 2010a; Choudhury, 2018; Memar *et al.*, 2019), tendo a necessidade de regular a síndrome isquemia-reperfusão inerente a cada quadro clínico. Deste modo, em situações agudas predisponentes para a síndrome isquemia-reperfusão segundo Xiaozhou *et al.* (2011) o sucesso nesta situação é de 100% se o tratamento for realizado nas primeiras 24 horas. Contudo, é de salientar que, após 72 horas, o sucesso é de 0%.

No sentido de encontrar linhas orientativas de tratamento para os 3 grupos etiológicos foram realizados cruzamentos entre categorias; o valor médio de ATAt indicou uma significância estatística quando comparado com a idade, facto que é esperado devido à lógica clínica, pois em doentes geriátricos a distensão pulmonar está diminuída (Reif & Rhodes, 1966) tendo uma maior predisposição para a ocorrência de barotrauma.

Embora, em relação aos ESM e ESm não se observasse nenhuma correlação com as outras categorias, porém no cruzamento do resultado positivo quanto à evolução do controlo da doença e a idade, obteve-se $p=0,087$, indicando uma tendência estatística justificável pela degradação dos diversos sistemas orgânicos e um aumento da idade, principalmente a nível do sistema cardio-respiratório (Reif & Rhodes, 1966).

Por fim, neste estudo, verificou-se uma tendência com significância estatística entre o número máximo de tratamentos e o resultado positivo quanto à evolução do controlo da doença, pois 80% dos casos clínicos tiveram benefício com a OTH, referindo ainda que em quarenta doentes (40), ou seja, nos doentes que beneficiaram com a OTH, 28 doentes obtiveram uma evolução positiva apenas com um número igual ou menor a 5 tratamentos.

De referir que uma das preocupações do observador foi o *plateau* da ATA_t e a idade, demonstrando neste estudo que houve uma tendência de significância estatística ($p=0,087$), indicando mais uma vez uma correlação entre o valor de ATA , o número de tratamentos e a idade.

No presente estudo não existiu nenhuma correlação em relação ao comportamento da raça braquicéfala com o valor de ATA_t . Por fim, nenhum dos doentes do estudo foi anestesiado nem sedado, demonstrando que a totalidade dos doentes esteve relaxada durante as 3 fases do tratamento da OTH.

Neste estudo foram concluídos os 3 objetivos, mas ao longo da sua elaboração foram observadas certas limitações. Este foi um estudo que inclui cães e gatos, sendo o ideal separá-los. Embora se tenham realizado 333 tratamentos não se obteve um número representativo suficiente por etiologia em nenhum dos 3 grupos. Mesmo sabendo que a média de tratamentos por doente variou entre 4,5 a 6,8 não ficou concluído qual o número de tratamentos necessários para cada doença. Por último, na finalização das observações do estudo, este não foi controlado.

1.4 Conclusão

Com o presente estudo conclui-se que a OTH é segura e bem aceite a nível de bem-estar, tanto para cães como para gatos. Não se observaram efeitos secundários limitativos durante a aplicação da OTH.

Conclui-se ainda que, em situações clínicas agudas a OTH deve ser aplicada precocemente, sendo o ideal nas primeiras 24 horas e nas situações sub-agudas a crónicas, deve ser prolongada pelo menos durante 2 semanas.

O estudo sugere que o ideal para protocolos de OTH, é a utilização de um *plateau* de até 2,8 ATA e com duração de uma hora e trinta minutos a duas horas.

Assim sendo, a OTH é uma terapia de futuro, pioneira em medicina veterinária, com potencial para seguir as linhas orientativas da medicina regenerativa, ou seja, potenciar a aplicação de células estaminais e/ou de plasma rico em plaquetas, principalmente em doenças degenerativas.

2. Referências Bibliográficas

Abdullah, M; Al-Waili, N; Butler, G. & Baban, N. (2006). Hyperbaric oxygen ad adjunctive therapy for bilateral compartment syndrome, rhabdomyolysis and acute renal failure after heroin intake. *Arch. Med.* 37 (4), 559-562.

Al-Waili, N.S. & Butler, G.J. (2006). Effects of hyperbaric Oxygen on inflammatory Response to Wound and Trauma: Possible Mechanism of Action. *Scientific World Journal.* 6 (1), 425-441.

Anaya, D.A. & Pachen Dellinger E. (2007). Necrotizing soft-tissue infections: diagnosis and management. *Clin Infect Dis.* 44 (5), 705-710.

Arikan, S; Adas, G; Barut, G; Toklu, A.S; Kocakusak, A; Uzun, H; *et al.* (2005). Na evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing. *Am J Surg.* 189 (2), 155-160.

Ayres, D. (2007). Avaliação da eficácia de diferentes compostos nos modelos *in vitro* e *in vivo* da Leishmaniose sob diferentes condições de oxigénio (Dissertação de Mestrado). Universidade Estadual de Campinas.

Balkan, A; Balkan, M; Yasar, M; Korkmaz, A; Erdem, O; Kilic, S; *et al.* (2006). Pulmonary protective effects of hyperbaric oxygen and N-acetylcysteine treatment in necrotizing pancreatitis. *Physiol. Res.* 55 (1), 25-31.

Bantseev, V; Oriowo, O.M; Giblin, F.J; Leverenz, V.R; Trevithick, J.R. & Sivak, J.G. (2004). Effect of hyperbaric oxygen on guinea pig lens optical quality and on the refractive state of the eyes. *Exp Eye Res.* 78 (5), 925-931.

Baskin, S.E. & Wozniac, R.F. (1975). Hyperbaric oxygenation in the treatment of hemodialysis-associated air embolism. *N Engl J Med.* 293 (4), 184-185.

Benson, J; Adkinson, C. & Collier, R. (2003). Hyperbaric oxygen therapy of iatrogenic cerebral arterial gas embolism. *Undersea Hyperb Med.* 30 (2), 117-126.

Bilic, I; Petri, N.M; Bezic, J; Alfirovic, D. & Modun, D. (2005). Effects of hyperbaric oxygen therapy on experimental burn wound healing in rats: a randomized controlled study. *Undersea Hyperb Med.* 32 (1), 1-9.

Birnie, G; Fry, D. & Best, P. (2016). Safety and Tolerabilitu of Hyperbaric Oxygen Therapy in Cats and Dogs. *AAHA.* 54 (4), 188-194.

Boerema, I; Meyne, N.G; Brummelkamp, W.H; Bouma, S; Mensch, M.H; Kamermans, M; *et al.* (1960). Life without blood: A study of the influence of high atmospheric pressure and hypothermia on dilution of blood. *J Cardiovascular Surgery.* (1), 133-146.

- Branger, A.B; Lambertsen, C.J. & Eckmann, D.M. (2001). Cerebral gas embolism absorption during hyperbaric therapy: theory. *J Appl Physiol.* 90 (2), 593-600.
- Brasswell, C. & Crowe, D.T. (2012). Hyperbaric oxygen therapy. *Compend Contin Educ Vet.* 34 (3), E1-E5.
- Bredt, D. & Snyder. S. (1992). Nitric oxide, a novel neuronal Messenger. *Neuron.* 8 (1), 3-11.
- Brown, O.R. (1972). Reversible inhibition of respiration of *Escherichia coli* by hyperoxia. *Microbios.* 5 (17), 7-16.
- Brummelkamp, W.H; Hogendijk, J. & Boerema, I. (1961). Treatment of anaerobic infections (clostridial myositis) by drenching the tissues with oxygen under high atmospheric pressure. *Surgery.* 49 (3), 299-302.
- Buras, J.A; Stahl, G.L; Svoboda, K.K; *et al.* (2000). Hyperbaric oxygen down-regulates ICAM-1 expression induced by hypoxia and hypoglycemia: the role of NOS. *Am J Physiol Cell Physiol.* 278 (2), C292-C302.
- Burnett, W; Clark, R.G; Duthie, H.L; *et al.* (1959). The treatment of shock by oxygen under pressure. *Scott Med J.* 4 (1), 535-538.
- Chavko, M; Auker, C.R. & McCarron, R.M. (2003). Relationship between protein nitration and oxidation and development of hyperoxic seizures. *Nitric Oxide.* 9 (1), 18-23.
- Chen, Q; Banick, P.D. & Thom, S.R. (1996). Functional inhibition of rat polymorphonuclear leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen is associated with impaired Cgmp synthesis. *J Pharmacol Exp Ther.* 276 (3), 929- 933.
- Chen, S.Y; Chen, Y.C; Wang, J.K; Hsu, H.P; Ho, P.S; Chen, Y.C; *et al.* (2003). Early hyperbaric oxygen therapy attenuates disease severity in lupus-prone autoimmune (NZB X NZW) F1 mice. *Clin Immunol.* 108 (2), 103-110.
- Choudhury, R. (2018). Hypoxia and hyperbaric oxygen therapy: a review. *Int J Gen Med.* (11), 431-442.
- Cianci, P; Lueders, H; Lee, H; Shapiro, R; Sexton, J; Williams, C; *et al.* (1988). Adjunctive hyperbaric oxygen reduces the need for surgery in 40%-80% burns. *J Hyperbar Med.* 3 (2), 97-101.
- Çimşi, M; Uzun, G. & Yildiz, S. (2009). Hyperbaric oxygen therapy as an anti-infective agent. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 7 (8), 1015-1026.
- Cooper, N.A; Unsworth, I.P; Turner, D.M; *et al.* (1976). Hyperbaric oxygen used in the treatment of gas gangrene in a dog. *J Small Anim Pract.* 17 (11), 759-764.

Crowe, D.T. Jr. (2000). Hyperbaric oxygen therapy in veterinary medicine: a case series at Carson-Tahoe veterinary hospital. *Hyperbaric Med Today*. 1 (3), 13-15.

Department of the Navy. (1999). Underwater physics. In *US Navy Diving Manual, 0910-LP-708-8000*. 4 (1). Flagstaff, AZ: Best Publishing.

Devey, J.J. (2005). Hyperbaric medicine. In Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. (Eds.) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (6^a Ed; pp. 550-552). St. Louis: Elsevier.

Dexter, F. & Hindman, B.J. (1997). Recommendations for hyperbaric oxygen therapy of cerebral air embolism based on mathematical model of bubble absorption. *Anesth Analg*. 84 (6), 1203-1207.

Edremitlioglu, M; Kilic, D; Oter, S; Kisa, U; Korkmaz, A; Coskun, O; *et al.* (2005). The effect of hyperbaric oxygen treatment on the renal functions in septic rats: relation to oxidative damage. *Surg Today*. 35 (8), 653-661.

Edwards, M.L. (2010a). Hyperbaric oxygen therapy. Part 1: history and principles. *J Vet Emerg Crit Care*. 20 (3), 284-288.

Edwards, M.L. (2010b). Hyperbaric oxygen therapy. Part 2: application in disease. *J Vet Emerg Crit Care*. 20 (3), 289-297.

Ernster, L. (1988). Biochemistry of reoxygenation injury. *Crit Care Med*. 16 (10), 947-953.

Ersanli, D; Karadayi, K; Toyran, S; Akin, T; Sonmez, M; Ciftci, F; *et al.* (2005). The efficacy of hyperbaric oxygen for the treatment of experimental uveitis induced in rabbits. *Ocul. Immunol. Inflamm*. 13 (5), 383-388.

Escobar, S.J; Slade, J.B. Jr; Hunt, T.K. & Cianci, P. (2005). Adjuvant hyperbaric oxygen therapy (HBO₂) for treatment of necrotizing fasciitis reduces mortality and amputation rate. *Undersea Hyperb. Med* 32 (6), 437-443.

Feldmeier, J.J; Hopf, H.W; Warriar, R.A III; Fife, C.E; Gessel, L.B. & Bennet, M. (2005). UHMS position statement: Topical oxygen for chronic wounds. *Undersea Hyperb Med*. 32(3), 157-168.

Frank, S; Kampfer, H; Wetzler, C. & Pfeilschifter, J. (2002). Nitric oxide drive skin repair: novel functions of established mediator. *Kidney Int*. 61 (3), 882-888.

Fujita, T. & Kitani, Y (1978). Intracellular electrolytes in erythrocytes during and after shock: Relation to impaired consciousness. *J Trauma*. 18(1), 345-354.

Garthwaite, J. (1991). Glutamate, nitric oxide and cell-cell signaling in the nervous system. *Trends Neurosci*. 14 (2), 60-67.

Geiser, D.R & Johnson, M (2019) Patient Selection & Evaluation (Suitability) Veterinary Hyperbaric Medicine Course, International ATMO. San Antonio, Texas:Program Director: Sheffield, P. Faculty Bios.

Geiser, D.R (2019) Side Effects of Hyperbaric Therapy in Animals Veterinary Hyperbaric Medicine Course, International ATMO. San Antonio, Texas:Program Director: Sheffield, P. Faculty Bios.

Gesell, L.B. (2008a). Hyperbaric Oxygen: Definition. In: *Hyperbaric Oxygen Therapy Indications* (12^a Ed; pp.9-11) Durham, North Carolina: Undersea and Hyperbaric Medical Society.

Gesell, L.B. (2008b). Hyperbaric Oxygen Therapy Indications. In: *Hyperbaric Oxygen Therapy Indications* (12^a Ed) Durham, North Carolina: Undersea and Hyperbaric Medical Society.

Gill, A.L. & Bell, C.N.A. (2004). Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *Q J Med.* 97 (1). 385-395.

Greenwood, T.W; Gilchrist, A.G. (1973). Hyperbaric oxygen and wound healing in post-irradiation head and neck surgery. *Br J. Surg.* 60 (5), 394-397.

Grim, P.S; Gottlieb, L.J; Boddie, A; *et al.* (1990). Hyperbaric oxygen therapy. *J Am Med Assoc.* 21 (4), 341-351.

Gungor, A; Poyrazoglu, E; Cincik, H; Sali, M; Candan, H. & Av, H. (2003). The effectiveness of hyperbaric oxygen treatment in tracheal reconstruction with auricular cartilage grafts (experimental study). *Am J Otolaryngol*, 24 (6), 390-394.

Gustilo, R. (1982). Management of Open Fractures and Their Complications. Philadelphia: WB Saunders.

Hampson, N. & Atik, D. (2003). Central nervous system oxygen toxicity during routine hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med.* 31 (2), 147-153.

Hampson, N.B (1999). Hyperbaric Oxygen Therapy. In *1999 Committee report*. Kensington, MD: Undersea and Hyperbaric Medical Society.

Harch, P. & McCullough, V. (2010). Why you should be aware of HBOT. In *The Oxygen Revolution*. (4^aEd, pp 1-28) New York, NY: Hatherleigh Press.

Hart, B.B. (2003). Refractory osteomyelitis. In Feldmeier, J.J. (Ed.) *Hyperbaric Oxygen 2003: Indications and Results: the Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report*. (pp. 79-85). Kensington, MD, USA: Undersea and Hyperbaric Medical Society.

Hart, G.B; O'Reilly, R.R; Broussard, N.D; Goodman, D.B. & Yanda, R.L. (1974). Treatment of burns with hyperbaric oxygen. *Surg Gynecol Obstet.* 139 (5), 693-696.

Helms, A.K; Whelan, H.T. & Torbey, M.T. (2005). Hyperbaric oxygen therapy of cerebral ischemia. *Cerebrovasc. Dis.* 20 (6), 417-426.

Henshaw N. (1664). Aero-chalinos or, a register for the air for the better preservation of health and cure of diseases, after a new method. (10), 98. Dublin: Dancer.

Heyboer, M; Sharma, D; Santiago, W. & McCulloch, N. (2017). Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified. *whs Wound Healing Society.* 6 (6), 210-224.

Hoffman, D.L; Salter, J.D. & Brookes, P.S. (2007). Response of mitochondrial reactive oxygen species generation to steady-state oxygen tension: implications for hypoxic cell signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 292 (1), H101-H108.

Holder, T.E; Schumacher, J; Donnell, R.L; Rohrbach, B.W. & Adair, H.S. (2008). Effects of hyperbaric oxygen on full-thickness meshed sheet skin grafts applied to fresh and granulating wounds in horses. *Am J Vet Res.* 69 (1), 144-147.

International ATMO. (2019). *Hyperbaric Medicine Training for Animal Applications.* San Antonio, Texas: Hyperbaric Medicine Team Training, Program Director: Sheffield, P. Faculty Bios.

Jacobson, Y.G; Defalco, A.J; Mundth, E.D. & Keller, M.A. (1965). Hyperbaric oxygen in the therapy of experimental hemorrhagic shock. *Surg Forum.* 16 (1), 15-17.

Jacoby, I. (2003). Intracranial abscess. In Feldmeier, J.J. (Ed). *Hyperbaric Oxygen 2003: Indications and Results: the Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report.* (pp. 63-67). Kensington, MD, USA: Undersea and Hyperbaric Medical Society.

Jadhav, V; Ostrowski, R; Tong, W; Matus, B; Jesunathadas, R. & Zang, J. (2009). Cyclo-Oxygenase-2 Mediates Hyperbaric Oxygen Preconditioning-Induced Neuroprotection in the Mpuse Model of Surgical Brain Injury. *Stroke.* 40 (9), 3139-3142.

Jain, K.K. & Baydin, S.A. (2009). Textbook of Hyberbaric Medicine. (5^a Ed; pp. 1-12). Cambridge, MA: Hogrefe. Publishers Huber, editors.

Jain, K.K. & Baydin, S.A. (2017). Textbook of Hyberbaric Medicine. (6^a Ed) Cambridge, MA: Hogrefe. Publishers Huber, editors.

Jay, G.D. & McKindley, D.S. (1997). Alterations in pharmacokinetics of carboxyhemoglobin produced by oxygen under pressure. *Undersea Hyperb Med.* 24 (3), 165-173.

Jenkins, C.M; Winkler, K; Rudloff, E. & Kirby Rebeca (2001). Necrotizing Fasciitis in a dog. *J Vet Emerg Crit Care.* 11 (4), 299-305.

Kairuz, E; Upton, Z; Dawson, R.A. & Malda, J. (2007). Hyperbaric oxygen stimulates epidermal reconstruction in human skin equivalents. *Wound Repair Regen.* 15 (2), 266-274.

Kang, N; Hai, Y; Yang, J; Liang, F. & Chun-Jun, G. (2015). Hyperbaric Oxygen Intervention Reduces Secondary Spinal Cord Injury In Rats Via Regulation Of HMGB1/TLR4/NF-kB Signaling Pathway. *Int J Clin Exp Pathol*. 8 (2). 1141-1153.

Kim, C.H; Choi, H; Chun, Y.S; Kim, G.T; Park, J.W. & Kim, M.S. (2001). Hyperbaric Oxygenation Pretreatment induces catalase and reduces infarct size in ischemic rat myocardium. *Pflügers Arch – Eur J Physiol*. 442 (4), 519-525.

Kindwall E.P. (1999a). Contraindications and side effects to hyperbaric oxygen treatment. In Kindwall E.P; Whelan H.T; (Eds.) *Hyperbaric Medicine Practice*, Flagstaff. Arizona: Best Publishing. (pp 83-98).

Kindwall E.P. (1999b). The physics of diving and hyperbaric pressures. In Kindwall E.P; Whelan H.T; (Eds.) *Hyperbaric Medicine Practice*, Flagstaff. Arizona: Best Publishing. (pp 21-36).

Klemetti, E; Rico-Vargas, S. & Mojon, P. (2005). Short duration hyperbaric oxygen treatment effects blood flow in rats: pilot observations. *Lab Anim*. 39 (1), 116-121.

Knighton, D.R; Halliday, B. & Hunt, T.K. (1984). Oxygen as an antibiotic. The effect of inspired oxygen on infection. *Arch Surg*. 119 (2). 199-204.

Knighton, D.R; Silver, I.A. & Hunt, T.K. (1981). Regulation of wound-healing angiogenesis-effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. *Surgery*. 90 (2), 262-270.

Krogh, A. (1919). The number and distribution of capillaries in muscle with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J. Physiology*. 52(6), 124-135.

Kuch, H.Y; Niethammer, P. & Mitchison, T.J. (2013). Maintenance of mitochondrial oxygen homeostasis by cosubstrate compensation. *Biophys J*. 104 (6), 1338-1348.

Kueh, H.Y; Niethammer, P. & Mitchinson, T.J. (2013). Maintenance of mitochondrial oxygen homeostasis by cosubstrate compensation. *Biophys J*. 104 (6), 1338-1348.

Kwon, B; Tetzlaff, W; Grauer, J.N; Beiner, J. & Vaccaro, A. (2004). Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *The Spine Journal*. (4), 451-464.

Leach, R.M; Rees, P.J. & Wilmshurst, P. (1998a). ABC of oxygen – Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ*. 317(7166), 1140-3.

Leach, R.M; Rees, P.J. & Wilmshurst, P. (1998b). Hyperbaric oxygen therapy. *Br Med J*. 317 (7166), 1140-1143.

Lerche, C.L; Christophersen, L.J; Kolpen, M; Nielsen, P.R; Trostrup, H; Thomsen, K; *et al.* (2017). Hyperbaric oxygen therapy augments tobramycin efficacy in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents*. 50 (1). 406-412.

Levine, E.G. & Manders, S.M. (2005). Life-threatening necrotizing fasciitis. *Clin. Dermatol*. 23 (2), 144-147.

Lindell, K & Weaver, L.K. (2014a). Part I Indications. In: Weaver LK, (Ed.) *Hyperbaric Oxygen Therapy Indications. The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report*. (13^a Ed, pp 23-360). North Palm Beach, Florida: Best Publishing Company.

Lindell, K & Weaver, L.K. (2014b). Preface. In: Weaver LK, (Ed.) *Hyperbaric Oxygen Therapy Indications. The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report*. (13^a Ed, pp V). North Palm Beach, Florida: Best Publishing Company.

Liu, S; Shen, G; Deng, S; Wang, X; Wu, Q. & Guo, A. (2013). Hyperbaric oxygen therapy improves cognitive functioning after brain injury. *Neural Regen Res*. 8 (35), 3334-3343.

Liu, X; Zhou, Y; Wang, Z; Yang, J; Gao, C. & Su, Q. (2014). Effect of VEGF and CX43 on the promotion of neurological recovery by hyperbaric oxygen treatment in spinal cord-injured rats. *Spine J*. 14 (1), 119-127.

Loran, O.B; Dunaevskii, I.L; Vishnevskii, A.E. & Vaskevich, V.I. (1997). The joint use of hyperbaric oxygenation and EHF therapy in benign prostatic hyperplasia and its combination with chronic prostatitis. *Urol. Nefrol. (Mosk)*. 1 (2), 32-34.

Lyman, R. (2008). Hyperbaric Oxygen Therapy in the Emergent and Critical Care Patient: Mechanisms of action and case examples, In Mazzaferro, E.M. (Ed.) *Proceedings of the 14th International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium*. Phoenix, AZ: Veterinary Emergency and Critical Care Society, (pp.213-218)

MacKenzie, D.A; Sollinger, H.W. & Hullet, D.A. (2003). Decreased immunogenicity of human fetal pancreas allografts following hyperbaric oxygen culture. *Transplant Proc*. 35 (4), 1499-1502.

Mader, J.T; Adams, K.R; Wallace, W.R. & Calhoun, J.H. (1990). Hyperbaric oxygen as adjunctive therapy for osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am*. 4 (3), 433-440.

Mader, J.T; Guckian, J.C; Glass, D.L. & Reinartz, J.A. (1978). Therapy with hyperbaric osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in rabbits. *J. Infect. Dis*. 138 (3), 312-318.

Marx, R.E. & Ames, J.R. (1982). The use of hyperbaric oxygen therapy in bony reconstruction of the irradiated and tissue deficient patient. *J Oral Maxillofac Surg*. 40 (7), 412-420.

Marx, R.E. (1999). Radiation injury to tissue. In: Kindwall E.P, (Ed.). *Hyperbaric Medicine Practice*. (2ª Ed, pp. 665-723). Flagstaff, AZ: Best.

Marx, R.E; Ehler, W.J; Tayapongsak, P. & Pierce, L.W. (1990). Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. *Am J Surg*. 160 (5), 519-524.

McDonagh, M.S; Morgan, D; Carson, S. & Russman, BS. (2007). Systematic review of hyperbaric oxygen therapy for cerebral palsy: the state of the evidence. *Dev Med Child Neurol*. 49 (12), 942-947.

McHenry, C.R; Piotrowski, J.J; Petrinic, D. & Malangoni, M.A. (1995). Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections. *Ann. Surg*. 221 (5), 558-565.

Memar, M.Y; Yekani, M; Alizadeh, N. & Baghi, H.B. (2019). Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanism and clinical application for infections. *Biomed Pharmacother*. 109 (2019), 440-447.

Mendel, V; Reichert, B; Simanowski, H.J. & Scholz, H.C. (1999). Therapy with hyperbaric oxygen and cefazolin for experimental osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in rats. *Undersea Hyperb Med*. 26 (1), 169-174.

Mendel, V; Simanowski, H.J. & Scholz, H. (2004). Synergy of HBO2 and a local antibiotic carrier for experimental osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in rats. *Undersea Hyperb Med*. 31 (4), 407-416.

Mensack, S. & Murtaugh, R. (1999). Oxygen toxicity. *Compend Contin Educ Pract Vet*. 21 (4), 341-351.

Miljkovic-Lolic, M; Silbergleit, R; Fiskum, G; *et al.* (2003). Neuroprotective effects of hyperbaric oxygen treatment in experimental focal cerebral ischemia are associated with reduced brain leukocyte myeloperoxidase activity. *Brian Res*. 97 (1), 90-94.

Moon, R.E; De Lisle Dear, G. & Stolp, B.W. (1999). Treatment of decompression illness and airtogenic gas embolism. *Respir Care Clin N Am*. 5 (1), 93-135.

Morbidelli, L; Chang, C.H; Douglas, J.G; Granger, H.J; Ledda, F. & Ziche, M. (1996). Nitric oxide mediates mitogenic effect of VEGF on coronary venular endothelium. *Am. J. Physiol*. 270 (1 pt 2), H411-415.

Moskvin, A.N; Zhilyaev, S.Y; Sharapov, O.I; Platonova, T.F; Gutsaeva, D.R; Kostkin, V.B; *et al.* (2003). Brain blood flow modulates the neurotoxic action of hyperbaric oxygen via neuronal and endothelial nitric oxide. *Neurosci Behav Physiol*. 33 (9), 883-888.

Muhonen, A; Haaparanta, M; Gronroos, T; Bergman, J; Jnuuti, J; Hinkka, S; *et al.* (2004). Osteoblastic activity and neoangiogenesis in distracted bone of irradiated rabbit mandible with or without hyperbaric oxygen treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 33 (2), 173-178.

Muhvich, K.H; Park, M.K; Myers, R.A.M. & Marzella, L. (1989). Hyperoxia and the antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 33 (9), 1526-1530.

Murphy, B.P; Harford, F.J. & Cramer, F.S. (1985). Cerebral air embolism resulting from invasive medical procedures: treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Surg.* 201 (2), 242-245.

Nedebro, T; Bruun, T; Skjastad, R; Holmass, G. & Skerede, S. (2012). Hyperbaric oxygen treatment in three cases of necrotizing infection of the neck. *Infect Dis Rep.* 4 (1), e-21.

Niklas, A; Brock, D; Schober, R; Schulz, A. & Scheneider, D. (2004). Continuous measurements of cerebral tissue oxygen pressure during hyperbaric oxygenation HBO effects on brain edema and necrosis after severe brain trauma in rabbits. *J Neurol Sci.* 219 (1-2), 77-82.

Ostrowski, R.P; Colohan, A.R. & Zhan, J.H. (2005). Mechanisms of hyperbaric oxygen-induced neuroprotection in a rat model of subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 25 (5), 554-571.

Oter, S; Edremitlioglu, M; Kilic, D; Korkmaz, A; Coskun, O; Kisa, U; *et al.* (2005). Effects of hyperbaric oxygen treatment on liver functions, oxidative status and histology in septic rats. *Intensive Care Med.* 31 (9). 1262-1268.

Ozorio de Almeida, A. & Costa, H.M. (1938). Treatment of leprosy by oxygen at high pressure associated with methylene blue. *Rev Bras Leprol.* 6(1),237-265.

Pakman, L.M. (1971). Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* by hyperbaric oxygen. I. Sulfonamide activity enhancement and reversal. *Infect. Immun.* 4 (4), 479-487.

Patel, N.P. & Huang, J.H. (2017). Hyperbaric oxygen therapy of spinal cord injury. *Med Gas Res.* 7 (2), 133-143.

Piper, S; LeGros, T. & Murphy-Lavoie, H. (2011). *Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss*. Hyperbaric Oxygen Therapy Indications.

Plafki, C; Peters, P; Almeling, M; Welslau, W. & Busch, R. (2000). Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviat Space Environ Med.* 71 (2), 119-124.

Pollock, N.W. & Buteau, D. (2017). Update in decompression illness. *Emerg Med Clin' North Am.* 35 (2), 301-319.

Poyton, R.O; Ball, K.A. & Castello, P.R. (2009). Mitochondrial generation of free radicals and hypoxic signaling. *Cell.* 20 (7), 332-340.

Pritchard, J; Anand, P; Broome, J; Davis, C; Gothard, L; Hall, E; *et al.* (2001). Double-blind randomized phase II study of hyperbaric oxygen in patients with radiation-induced brachial plexopathy. *Radiother Oncol.* 58 (3), 279-286.

Reif, J. & Rhodes, W. (1966). The Lungs of Aged Dogs: A Radiographic-Morfologic Correlation. *Veterinary Radiology.* 7 (1).

Renner, G; McClane, S.D; Early, E; Bell, P. & Shaw, B. (2002). Enhancement of auricular composite graft survival with hyperbaric oxygen therapy. *Arch Facial Plast Surg.* 4 (2), 102-104.

Risemann, J.F; Zamboni, W.A; Curtis, A; Graham, D.R; Konrad, H.R. & Ross, D.S. (1990). Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing soft tissue infection reduces mortality and the need for debridements. *Surgery.* 108 (5), 847-850.

Roberts, A.B; Sporn, M.B; Assoian, R.K; Smith, J.M; Roche, N.S. & Wakefield, L.M. (1986). Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis *in vivo* and stimulation of collagen formation *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83 (12), 4176-4171.

Rogatsky, G.G; Kamenir, Y. & Mayevsky, A. (2005). Effect of hyperbaric oxygenation on intracranial pressure elevation rate in rats during the early phase of severe traumatic brain injury. *Brain Res.* 1047 (2), 131-136.

Rollins, M.D; Gibson, J.J; Hunt, T.K. & Hopf, H.W. (2006). Wound oxygen levels during hyperbaric oxygen treatment in healing wounds. *Undersea Hyperb Med.* 33 (1), 17-25.

Rosenthal, R; Silbergleit, R; Hof, P; Haywood, Y. & Fiskum, G. (2003). Hyperbaric Oxygen Reduces Neuronal Death and Improves Neurological Outcome After Canine Cardiac Arrest. *J Am Heart Assoc.* 34 (1), 1311-1316.

Safar, P. (1986). Cerebral resuscitation after cardiac arrest: A review. *Circulation.* 74 (4), 138-153.

Safar, P. (1988). Resuscitation from clinical death: Pathophysiologic limits and therapeutic potentials. *Crit Care Med.* 16 (10), 923-941.

Schabitz, W.R; Schade, H; Heiland, S; Kollmar, R; Bardutzky, J; Henninger, N; *et al.* (2004). Neuroprotection by hyperbaric oxygenation after experimental focal cerebral ischemia monitored by MRI. *Stroke.* 35 (5), 1175-1179.

Schaal, S; Beiran, I; Rubinstein, I; Miller, B. & Drovat, A. (2003). Lenticular oxygen toxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 44 (8), 3476-3484.

Seisjoe, B.K. (1986). Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit Care Med.* 16 (10), 954.

- Shah, J. (2010). Hyperbaric Oxygen Therapy. *J Am Col Certif Wound Spec.* 2 (1), 9-13.
- Sheffield R.B. (2019) Physical Effects of Pressure Change Side Veterinary Hyperbaric Medicine Course, International ATMO. San Antonio, Texas:Program Director: Sheffield, P. Faculty Bios.
- Sheffield, P.J. & Smith, A. (2002). Physiological and pharmacological basis of hyperbaric oxygen therapy. In *Hyperbaric Surgery: Perioperative Care* (pp. 63-104). Arizona: Best Publishing Company.
- Shmalberg, J; Davies, W; Lopez, S; Shmalberg, D. & Zilberschtein, J. (2015). Rectal temperature changes and oxygen toxicity in dogs treated in a monoplace chamber. *Undersea Hyperb Med.* 42 (1), 95-102.
- Skyhar, M.J; Hargens, A.R; Strauss, M.B; Gershuni, D.H; Hart, G.B. & Akeson, W.H. (1986). Hyperbaric oxygen reduces edema and necrosis of skeletal muscle in compartment syndromes associated with hemorrhagic hypotension. *J Bone Jt Surg Am.* 68 (8), 1218-1224.
- Smith, G. & Lawson, D.A. (1958). Experimental coronary arterial occlusion: effects of the administration of oxygen under pressure. *Scott Med J.* 3 (8), 346-350.
- Smith, G. & Lawson, D.D. (1962). The protective effect of inhalation of oxygen at two atmospheres absolute pressure in acute coronary arterial occlusion. *Surg Gynecol Obstet.* 114 (1), 320-322
- Stephen, T. (2011). Hyperbaric Oxygen – Its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg.* 127 (1), 113S-141S.
- Stepien, K; Ostrowski, R.P. & Matyja, E. (2016). Hyperbaric oxygen as an adjunctive therapy in treatment of malignancies, including brain tumors. *Med Oncol.* 33(9), 101.
- Storkebaum, E; Lambrechts, D. & Carmeliet, P. (2004). VEGF: Once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. *Bioessays.* 26 (9), 943-954.
- Strauss, M.B. (2008). Crush injury, compartment syndrome and other acute traumatic peripheral ischemias. In Kindwall, E.P. & Whelam, H.T. (Eds). *Hyperbaric Medicine Practice.* (3^a Ed, pp. 753-778). Flagstaff, AZ: Best.
- Sudarsky, L.A; Laschinger, J.C; Coppa, G.F. & Spencer, F.C. (1987). Improved results from a standardized approach in treating patients with necrotizing fasciitis. *Ann. Surg.* 206 (5), 661-665.
- Sun, L; Zhao, L; Li, P; Liu, X; Liang, F; Jiang, Y; *et al.* (2019). Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy On HMGB1/NF- κ B Expression and Prognosis of Acute Spinal Cord Injury: A Randomized Clinical Trial. *Neuroscience Letters.* 692 (1). 47-52.

Tai, P; Chang, C; Niu, K; Lin, M; Chiu, W. & Lin, C. (2010), Attenuating Experimental Spinal Cord Injury by Hyperbaric Oxygen: Stimulating Production of Vasculoendothelial and Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Growth Factors and Interleukin-10. *J Neurotrauma*. 27 (6), 1121-1128.

Takahashi, M; Iwatsuki, N; Ono, K; Tajima, T; Akama, M. & Koga, Y. (1992). Hyperbaric oxygen therapy accelerates neurologic recovery after 15-minute complete global cerebral ischemia in dogs. *Crit Care Med*. 20 (11), 1588-1594.

Thom, S.R. (1993a). Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 123 (2), 248-256.

Thom, S.R. (1993b). Leukocytes in carbon monoxide-mediated brain oxidative injury. *Toxicol Appl Pharmacol*. 123 (2), 234-247.

Tokar, B; Gundogan, A.H; Ilhan, H; Bildirici, K; Gultepe, M. & Elbuken, E. (2003). The effect of hyperbaric oxygen improves healing in experimental rat colitis. *Undersea Hyperb. Med*. 29 (4), 279-285.

Top, C; Yildiz, S; Oncul, O; Qydedi, T; Cevikbas, A; Soyogul, U.G; *et al.* (2007). Phagocytic activity of neutrophils improves over the course of therapy of diabetic foot infections. *J Infect*. 55 (4), 369-373.

Valenzuela, F. (1887). Oxygen as an Antipyretic. *Lancet*. (1), 1144-1145.

Van Hulst, R.A; Drenthen, J; Haitsma, J.J; Lameris, T.T; Visser, G.H; Klein, J; *et al.* (2005). Effects of hyperbaric treatment in cerebral air embolism on intracranial pressure, brain oxygenation, and brain glucose metabolism in the pig. *Crit Care Med*. 33 (4), 841-846.

Van Unnik, A.J.M. (1965). Inhibition of toxin production in *Clostridium perfringens* in vitro by hyperbaric oxygen. *Antonie Leeuwenhock Microbiol*. 31 (1), 181-186.

Veltkamp, R; Siebing, D.A; Sun, L; Heiland, S; Bieber, K; H. Marti, H; *et al.* (2005). Hyperbaric oxygen reduces blood-brain barrier damage and edema after transient focal cerebral ischemia. *Stroke*. 36 (8), 1679-1683.

Wang, Y; Chen, D. & Chen, G. (2014). Hyperbaric oxygen therapy applied research in traumatic brain injury: from mechanisms to clinical investigation. *Med Ges Res*. 4(18).

Wang, Y; Li, C; Gao, C; Li, Z; Yang, J; Liu, X; *et al.* (2016). Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy On RAGE and MCP-1 Expression in Rats With Spinal Cord Injury. *Mol Med Rep*. 14 (6). 5619-5625.

Wattel, F. & Mathieu, D. (1994). Proceedings of the 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. 377-382.

Wells, C.H; Goodpasture, J.E; Horrigan, D.J; *et al.* (1977). Tissue gas measurement during hyperbaric oxygen exposure. In Smith G (Ed.) *Proceeding of the Sixth International Congress on Hyperbaric Medicine*. (pp 118-124). Aberdeen, Scotland: Aberdeen University Press.

Xiaozhou, H; Xianlin, X; Min, F; Yuehua, F; Qingyan, M. & Zhifu, C. (2011). Precondition with Hyperbaric Oxygen Induces Tolerance Against Renal Ischemia-Reperfusion Injury Via Increased Expression of Heme Oxygenase-1. *Transplantation/Immunology*. 170 (2), PE271-E277.

Xing, P; Ma, K; Li, L; Wang, D; Hu, G. & Long, W. (2018). The protection effect and mechanism of hyperbaric oxygen therapy in rat brain with traumatic injury. *Acta Cir Bras*. 33 (4), 341-353.

Yanagisawa, H; Kanai, E; Kayanuma, H; Shida, T. & Suganuma, T. (2011). Hyperbaric Air Therapy In Dogs For Clinical Veterinary Medicine: A Basic Study. *NOTE internal Medicine*. 73 (10). 1351-1354.

Yang, J; Wang, G; Gao, C; Shao, G. & Kang, N. (2013). Effects of hyperbaric oxygen on MMP-2 and MMP-9 expression and spinal cord edema after spinal cord injury. *Life Sci*. 93 (25-26), 1033-1038.

Yang, L; Tang, J; Chen, Q; Jiang, B; Zhang, B; Tao, Y; *et al.* (2015). Hyperbaric oxygen preconditioning attenuates neuroinflammation after intracerebral hemorrhage in rats by regulating microglia characteristics. *Brain Res*. 19(1627), 21-30.

Yildiz, S; Ay, H. & Qyrdedi, T. (2004). Central nervous system oxygen toxicity during routine hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med*. 31 (4), 189-190.

Yin, D; Zhou, C; Kusaka, I; Calvert, J; Parent, A; Nanda, A; *et al* (2003). Inhibition of apoptosis by hyperbaric oxygen in a rat focal cerebral ischemic model. *J Cereb Blood Flow Metab*. 23 (7). 855-864.

Zamboni, W.A; Browder, L.K. & Martinez, J. (2003). Hyperbaric oxygen and wound healing. *Clin Plast Surg*. 30 (1), 67-65.

Zamboni, W.A; Roth, A.C; Rusell, 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. *Plast Reconstr Surg*. 91 (6), 1110-1123.

Zhai, W.W; Sun, L; Zq, Y. & Chen, G. (2016). Hyperbaric oxygen therapy in experimental and clinical stroke. *Med Gas Res*. 6(2), 111-118.

Zhang, Q; Chang, Q; Cox, R; Gong, X. & Gould, L. (2008). Hyperbaric Oxygen Attenuates Apoptosis and Decreases Inflammation in an Ischemic Wound Model. *J Invest Dermatol*. 128 (1), 2102-2112.

Zhang, T; Gong, W; Li, Z; Yang, S; Zhang, K; Yin, D; *et al.* (2007). Efficacy of hyperbaric oxygen on survival of random pattern skin *flap* diabetic rats. *Undersea Hyperb Med.* 34 (5), 335-339.

Zhao, B; Shang, G; Chen, J; Geng, X; Ye, X; Xu, G; *et al.* (2014). A more consistent intraluminal rhesus monkey model of ischemic stroke. *Neural Regen Res.* 9 (1), 2087-2094.

Zhilyaev, S.Y; Moskvina, A.N; Platanova, T.F; Gutsaeva, D.R; Churilina, I.V. & Demchenko, I.T. (2003). Hyperoxic vasoconstriction in the brain is mediated by inactivation of nitric oxide by superoxide anions. *Neurosci Behav Physiol.* 33 (8), 783-787.

Apêndices e Anexos

Apêndice I. Unidades de Pressão e de Trabalho Relacionadas com a Oxigenoterapia Hiperbárica e Comportamento do Diâmetro/Volume das Bolhas de Ar.

ATA	PSI	FSW	MSW	mmHg	Diâmetro das Bolhas de Ar	% Volume Original
1	0	0	0	760	1.0	100 %
2	14.7	33	10	1520	0.79	50 %
3	29.4	66	20	2280	0.69	33 %
4	44.1	99	30	3040	0.63	25 %
5	58.8	132	40	3800	0.58	20 %
6	73.5	165	50	4560	0.55	16.7%

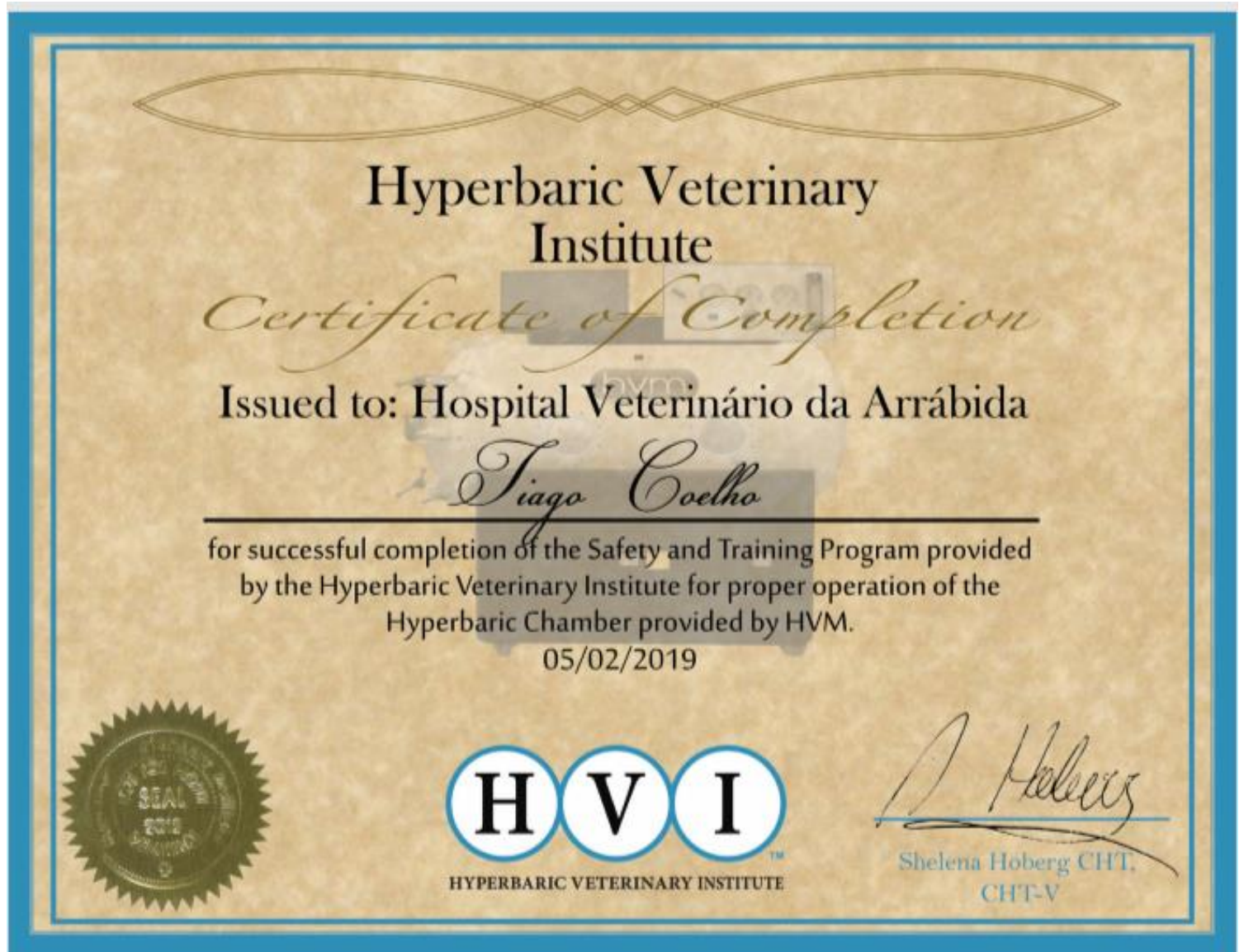
ATA – Atmosferas Absolutas; PSI – Per square inch; MSW – Meters Sea Water;
mmHg – milímetros de mercúrio.

Apêndice II. Tabela Monitorização dos Doentes



Nome:									
Dia/Tratamentos									
Check	Abrir Válvula O2								
	Ligar Câmara								
	Teste Terra								
	Molhar Doente								
	GO								
	NO GO								
	Otites								
	Medicações								
Compressão	Abanar a Cabeça								
	↑FR								
	Deglutir								
	Ansioso								
	Vocalizar								
	Ortopneico								
Tratamento	Abanar a Cabeça								
	↑FR								
	Deglutir								
	Ansioso								
	Vocalizar								
	Ortopneico								
Descompressão	Abanar a Cabeça								
	↑FR								
	Deglutir								
	Ansioso								
	Vocalizar								
	Ortopneico								
Maiores Efeitos Secundários	Convulsões								
	Síncope								
	Barotrauma								
	Morte								

Anexo I. Certificado Hyperbaric Veterinary Medicine



Anexo II. Certificado Linde



TERMO DE RESPONSABILIDADE DO SISTEMA DE DISTRIBUIÇÃO DE GASES

A Linde declara que, no final da instalação da rede de Oxigénio no Centro de Reabilitação e Regeneração Animal em Odivelas, a Central foi submetida a ensaios de comutação, a rede de distribuição submetida a ensaios de estanquicidade e testado o funcionamento dos respetivos alarmes, encontrando-se e em boas condições de funcionamento e que todos os equipamentos utilizados ostentam marcação CE. A rede de Dióxido de Carbono foi também submetida a ensaios de estanquicidade e funcionamento dos respetivos alarmes, encontrando-se em boas condições de funcionamento.

Lisboa, 15 de outubro de 2019
 Linde Portugal, Lda
 Av. Inf. D. Henrique, 51 - 1725
 1850-217 Lisboa, Portugal
 Tel: 216 310 420 Fax: 216 592 833
 NR 500 266 344
 Cap. 300000000 Euros

Jorge Velgas
 [Project coordinator – Customer engineering services]

Linde Gás de O₂
 Cof. 507 500 300 344
 Capital Social: 3.000.000 Euros
 N.º de O₂ 507 500
 Alvará Cof. 507 500
 http://www.linde.pt
 Email: gaso@lindeportugal.com

Lisboa
 Av. Inf. D. Henrique, 51, 1725
 1850-217 Lisboa
 Tel: 216 310 420
 Fax: 216 592 833 (Lisboa)
 216 500 266 (Serviço ao Cliente)
 216 300 300 (Serviço Técnico)

Delegação - Porto
 Rua da Liberdade 1
 4150-777 Vila Nova de Gaia
 Tel: 224 666 166
 Fax: 224 666 070

Fábrica - S. Paulo
 ICJ - 507 504
 2160-831 S. Paulo
 Tel: 216 150 040
 Fax: 216 150 030

Fábrica - Odivelas
 2160-831, Odivelas 216 150 040
 Alvará Cof. 507 500
 Tel: 216 150 040
 Fax: 216 150 030

Serviço ao Cliente Portugal
 180 200 300 300 300 300 300
 Serviço ao Cliente
 180 200 300 300 300 300 300