

A OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA COMO TRATAMENTO COMPLEMENTAR DAS ÚLCERAS DE MEMBROS INFERIORES – PARTE I

HYPERBARIC OXYGEN THERAPY AS A COMPLEMENTARY TREATMENT FOR ULCERS OF THE LOWER LIMBS – PART I

Carla Montenegro Marcondes,¹ Edgard de Barros Lima²

RESUMO

Os autores descrevem as definições, o funcionamento e os tipos de câmara hiperbárica existentes, bem como a fisiologia do oxigênio e seu efeito no processo de cicatrização, o que é de suma importância para que se entenda como a oxigenioterapia hiperbárica pode agir na cura de úlceras de membros inferiores, não como tratamento isolado, mas como coadjuvante poderoso em nosso arsenal terapêutico.

PALAVRAS-CHAVE

Hiperbárica; Úlceras; Cicatrização.

RESUMO

The authors describe the definitions, functioning and types of existing hyperbaric chambers, as well as the physiology of oxygen and its effect on the wound healing process, which is of the greatest importance in understanding how hyperbaric oxygen therapy can act to cure ulcers of the lower limbs, not as an isolated treatment, but as a powerful coadjuvant in our therapeutic arsenal.

KEY WORDS

Hyperbaric; Wounds; Healing.

INTRODUÇÃO

A primeira câmara hiperbárica foi construída na Europa em 1662 pelo padre inglês Henshaw.¹ Ele apontou a diferença de pressão como a provável causa da melhora das feridas crônicas nos pacientes que viviam nas montanhas e desciam para se hospedar ao nível do mar.² Naquela época não se dava destaque ao oxigênio (O₂), cuja descoberta ocorreu em 1774 pelo cientista inglês Joseph Priestley.³ Nos Estados Unidos, muitas cirurgias eram realizadas em centros cirúrgicos hiperbáricos, até a introdução de técnicas do “bypass” e da hipotermia.⁴ No Brasil, a primeira doença tratada com oxigenoterapia hiperbárica (OHB), na Base Almirante Castro e Silva (BACS.RJ), foi um caso de erisipela, com resultado de grande sucesso.⁵ A medicina hiperbárica passou por um grande desenvolvimento, graças principalmente ao aprofundamento do estudo de novas formas de tratamento, notadamente na

doença vascular periférica, e da necessidade cada vez maior de redução do seu custo. Em 1995, a OHB foi considerada pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) um procedimento terapêutico com bases científicas e indicação clínica de exclusiva competência médica.⁶ Dessa forma, hoje, inúmeros hospitais públicos e privados contam com serviços de medicina hiperbárica no Brasil e no exterior, tendo em vista não só a melhora da qualidade de vida dos pacientes tratados com essa forma terapêutica, mas também a considerável redução do tempo e do gasto com internações hospitalares prolongadas, procedimentos intervencionistas, uso de antibióticos caros, além dos curativos diários e das indenizações por afastamento de trabalho.

-
1. Médica assistente do Serviço de Angiologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro.
 2. Cirurgião vascular e médico assistente do Serviço de Medicina Hiperbárica da Santa casa de Misericórdia de Santos.

Com isso, para melhor aproveitamento desse método adjuvante poderoso no tratamento das mais diversas patologias, há uma procura cada vez maior em se entender a fisiologia do oxigênio e de que modo a oxigenoterapia hiperbárica pode ser útil na prática clínica.

MATERIAL E MÉTODO

A oxigenoterapia hiperbárica é uma forma de terapêutica realizada através de uma câmara hiperbárica, em cujo interior há O_2 ou ar comprimido a uma pressão maior que a pressão atmosférica. Os pacientes sofrem o efeito do gás sob pressão no interior da câmara, onde respiram O_2 puro.

Hiperbárico é o termo formado pelos radicais *hiper* + *baros*. *Hiper* é o prefixo grego que indica excesso ou acima de; *baros*, também oriundo do grego, indica pressão, peso ou densidade superior ao normal. Oxigenoterapia (*oxis* = ácido; *gen-
nao* = produzir; *therapeia* = tratamento, grego) é o tratamento por inalação de O_2 , muitas vezes associado à respiração artificial.

No Brasil temos dois tipos de câmaras hiperbáricas: as câmaras do tipo “monoplace” ou monopacientes, pequenas, geralmente são utilizadas com O_2 a 100% e comportam apenas um paciente, sozinho, que respira neste ambiente hiperbárico, sem usar máscara ou capuz (Figura 1); as câmaras com dois ou mais compartimentos, grandes, são chamadas “multiplaces” ou multipacientes (Figura 2). Têm capacidade para até mais de dez pessoas, o que inclui, além do “guia externo” (enfermeiro que irá operar a câmara do lado de fora), outro enfermeiro que opera a câmara de seu interior. Este enfermeiro também assiste e faz medicações nos pacientes, que não precisam ter o tratamento medicamentoso interrompido durante as sessões. Em casos mais graves, o médico pode entrar pela anticâmara e realizar procedimentos, sem que seja interrompido o tratamento hiperbárico deste e dos outros pacientes. Como os ambientes destas câmaras são comprimidos com ar, os pacientes usam máscaras, capuzes ou tubos endotraqueais para inalarem o O_2 .

São reconhecidas pelo CFM como indicação para a aplicação de OHB: as embolias gasosas; a doença descompressiva; as embolias traumáticas pelo ar; o envenenamento por CO ou inalação de fumaça; o envenenamento por cianeto ou derivados cianídricos; a gangrena gasosa; a Síndrome de Fournier; outras infecções necrotizantes de tecidos moles (celulites, fasciites e miosites); as isquemias agudas traumáticas (lesão por esmagamento, síndrome compartimental, reimplantação de extremidades amputadas e outras); as vasculites agudas de etiologia alérgica, medicamentosa ou por toxinas biológicas (aracnídeos, ofídeos e insetos); as queimaduras térmicas e elétricas; as lesões refratárias (úlceras de pele, lesões do “pé



Fig. 1 – Câmara Monoplace Sechrist®.



Fig. 2 – Câmara Multiplace Embraos®.



diabético”, escaras de decúbito, úlcera por vasculites autoimunes, deiscências de suturas); as lesões por radiação (radiodermite, osteoradionecrose e lesões actínicas de mucosas); os retalhos ou enxertos comprometidos ou de risco; as osteomielites; a anemia aguda, em casos de impossibilidade de transfusão sanguínea^{7A,7B}; o abscesso cerebral.

Segundo Niinikoski e T.K. Hunt,⁸ o maior uso da OHB é baseado no seu efeito como terapêutica coadjuvante no tratamento das feridas de difícil cicatrização, notavelmente naquelas que se apresentam cronicamente hipóxicas. Sabendo que a tensão de O₂ tecidual é um dos mais importantes fatores no processo de cicatrização das feridas, esses autores ressaltam que a tensão de O₂ na maior parte dos capilares que atingem o leito da ferida varia entre 60 e 90 mmHg. Entretanto, há áreas onde a tensão é próxima a zero e outras onde ultrapassa 60 mmHg. Embora haja um considerável número de células na porção necrosada da ferida, que é quase anóxica,⁹ a replicação celular raramente é observada nas partes onde a pressão de O₂ não atinge 20 mmHg; a 5 mmHg processo de cicatrização não ocorre.

Com a OHB, a pressão parcial de O₂ nos capilares ficará relativamente alta e a difusão possibilitará que mais O₂ saia dos vasos em direção aos tecidos.¹⁰ A pressão alveolar de O₂ é calculada através da seguinte fórmula: $P_a = (P_b - P_v) \times FiO_2 - p_aCO_2$, onde P_a é pressão alveolar, P_b é pressão barométrica (1 atm é igual a 760 mmHg ao nível do mar), P_v é pressão de vapor (P_v nas vias aéreas equivale a 47 mmHg) e FiO_2 é fração inspirada de oxigênio (100% durante a sessão hiperbárica). Assim, um paciente submetido a 3 atms de pressão, possui:

$$P_a = [(3 \times 760) - 47] \times 100\% - 40 = 2193 \text{ mmHg.}$$

Dessa forma, o O₂, em concentração bastante aumentada em todo o organismo, passa a ser dissolvido no plasma.¹¹

Silver¹² demonstrou o significativo aumento do nível de O₂ nas feridas ao se elevar a fração do gás inspirado. Nos animais que respiravam 12% de O₂, o nível deste gás nas feridas oscilava entre 20 e 50 mmHg, e subiam para algo entre 40 e 85 e entre 60 e 130 ao se respirar 21% e 45%, respectivamente.

Se a concentração de O₂ no tecido lesado diminuir em relação à sua taxa fisiológica, o que geralmente ocorre nas feridas crônicas, a cicatrização ocorrerá de forma retardada, até que a tensão de O₂ volte ao seu nível normal. Entretanto, o aumento da concentração de O₂ tecidual, mesmo quando essa concentração está dentro dos limites normais, acelera a cicatrização.

A concentração de O₂ em uma ferida depende: 1) da perfusão tecidual; 2) da pressão parcial de O₂ arterial, e; 3) do consumo de O₂ local. Na eventual necessidade de aumentar a oferta de O₂, isso pode ser obtido por meio do aumento do volume de sangue, do teor de O₂ (terapêutica hiperbárica) ou da capacidade de carreamento do O₂ no sangue.¹³

A hipóxia pode estar presente em tecidos que apresentem perfusão sanguínea adequada, mas têm hipermetabolismo por processo inflamatório.¹⁴ Quando as feridas se cronicam, freqüentemente apresentam infecções. O combate às infecções é o principal item para o aumento da concentração de O₂ numa ferida infectada, já que os leucócitos consomem consi-

derável quota de energia no processo de lise das bactérias, aumentando o consumo de O₂ e inibindo a reparação da ferida devido à hipóxia local, que é o fator que dificulta a cicatrização da maior parte das feridas na metade inferior do corpo.¹⁰ A hipóxia, quando severa, pode causar ruptura espontânea da pele, dando origem a outras ulcerações.¹⁵

O O₂ atua como substrato para as enzimas envolvidas no processo cicatricial, desempenhando importante papel: 1) na epitelização; 2) na síntese e depósito de colágeno; 3) na angiogênese, e; 4) na resistência e combate à infecção.¹¹⁸

Winter¹⁶ percebeu que as feridas que apresentavam curativo permeável ao O₂ cicatrizavam mais rapidamente em relação às que eram tratadas com curativos impermeáveis. Peter Medawar¹⁷ ganhou um Prêmio Nobel da Medicina ao verificar que, em cultura, as células epiteliais de rato cresciam de forma diretamente proporcional à sua tensão de O₂, que tanto pode vir do sangue quanto do ar ambiente. A OHB, que aumenta a formação do tecido de granulação, também acelera a contração com o posterior fechamento da ferida.¹⁸ Niinikoski e Kivisaari⁸ afirmam que a OHB se mostrou eficaz mesmo na cicatrização das feridas que haviam sofrido devascularização.

O tecido conjuntivo, vascularizado e hipóxico, ao redor da ferida, é o primeiro local onde a OHB atua.¹⁹

Com a pressão de O₂ arterial a 40 mmHg (a pressão fisiológica usual para a síntese e o depósito de colágeno pelos fibroblastos, além da sua replicação), muitos fibroblastos encontram-se em áreas da ferida onde a pressão parcial de O₂ arterial pode estar abaixo deste valor. A deposição máxima de colágeno ocorre ao redor de 200 a 400 mmHg de pressão de O₂ arterial, que é acima da pressão parcial de O₂ encontrada nas feridas. Essa concentração de O₂ só é atingida com a oxigenoterapia hiperbárica.

O lactato provavelmente é o mais importante estímulo à síntese de colágeno e dos fatores do crescimento que promovem a angiogênese.¹⁰ O lactato provém da glicólise aeróbica dos leucócitos, dos macrófagos e dos fibroblastos. Ele reduz o pool de Adenosina Difosfato Desidrogenase (NAD), que é metabolizado pela Adenosina Difosfororibose, que causa a supressão do gene da transcrição do colágeno. Como o depósito de colágeno constitui o suporte estrutural dos vasos que se desenvolvem no local, é no meio hiperóxico que a angiogênese ocorre em condições ótimas.²⁰ A hiperóxia estimula ainda o fator de crescimento endotelial pelos macrófagos,²¹ além de ativar os macrófagos, que produzem outros fatores que direta ou indiretamente estimulam a angiogênese.²² Entretanto, a hipóxia e o lactato também estimulam esse fator, principal gerador da angiogênese.²³ A ação do lactato é mais marcante que a da hipóxia sobre o estímulo da angiogênese,²⁴ e eles são produzidos pelos macrófagos aerobicamente, mesmo quando a ferida está bem oxigenada. Por isso, o aumento da pressão parcial de O₂ não influencia negativamente o processo de cicatrização quando os macrófagos estão presentes.²⁵

A angiogênese se dá, preferencialmente, das áreas com alta pressão parcial de O₂ arterial e baixa taxa de lactato para as

regiões com baixa pressão parcial de O₂ arterial e alta taxa de lactato.²⁶ A hipóxia estimula a formação de tubos de células na sua direção.²⁷ Vai havendo o aumento da rede capilar em número e em diâmetro. Vários autores demonstraram, que quando a FiO₂ (fração de inspiração de O₂) atinge 70%, mesmo em ambiente normobárico, há significativo aumento da densidade capilar no tecido conjuntivo. Entretanto, segundo Marx et al²⁸ e Gibson et al²⁹, a angiogênese ocorre mais intensamente nos indivíduos submetidos ao O₂ hiperbárico em relação aos indivíduos que fazem uso do O₂ normobárico.

A resistência às infecções ocorre em função do tipo e do número de microorganismos invasores, e da capacidade do organismo de fazer a defesa, que ocorre principalmente através de dois mecanismos imunológicos: o específico e o não específico. O primeiro engloba a atuação dos anticorpos específicos, produzidos após o reconhecimento do microorganismo cujo contato prévio já havia sido feito.³⁰ É um mecanismo adaptativo, enquanto o não específico é inato, está permanentemente em ação e é o responsável pela sobrevivência do organismo.³¹ É o que possibilita a destruição de bactérias não reconhecidas pelo organismo, o que ocorre principalmente através da fagocitose e da lise bacteriana no interior dos neutrófilos e monócitos. Esta forma de defesa requer o uso de glicose, para produzir energia, e de O₂, para produzir os radicais livres bactericidas. Algumas bactérias são patogênicas porque têm a capacidade de criar alterações circulatórias que dificultam o transporte de glicose e de O₂, prejudicando dessa forma o mecanismo de defesa. Na ausência de O₂, muitos microorganismos de alta patogenicidade continuam se replicando mesmo quando fagocitados, até lisar o polimorfonuclear.

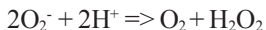
Devido a este papel do O₂, atuando notavelmente no mecanismo imunitário inespecífico dos indivíduos – embora também atue diretamente sobre as células eucarióticas para reforçar a imunidade específica – a resistência às infecções é mais nítida nas áreas bem perfundidas.³² O aumento da pressão parcial de O₂ nas feridas é tão eficaz quanto o uso de antibióticos específicos, além de ter ação sinérgica à de alguns.³³

Os leucócitos possuem uma oxigenase que é ligada ao Adenosina Difosfato Desidrogenase ligada ao Hidrogênio (NADPH) e ao O₂, e é ativada durante a fagocitose. Essa enzima inicia o ciclo de produção de uma série de substâncias oxidantes através do oxigênio. O O₂ molecular se transforma em radicais de superóxido segundo a reação:



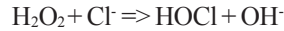
Esses radicais são seqüestrados pelos leucócitos e acumulados nos fagossomos, junto com outros oxidantes, como o H₂O₂, o OH·, o OCl· e o NO nos macrófagos, matando as bactérias através da oxidação das suas membranas celulares.

As moléculas do superóxido sofrem redução através da superóxido dismutase e formam O₂ e peróxido de hidrogênio:



O excesso de H₂O₂ é reduzido dentro das células através da catalase.

A mieloperoxidase, que é produzida pelos neutrófilos, faz a reação do H₂O₂ com o cloreto ou o iodeto, formando mais oxidantes, conforme a reação¹³²:



Os fagócitos englobam as bactérias que sofrem a ação das enzimas antimicrobianas e dos radicais reativos de O₂. O cianeto e a hipóxia dificultam a migração dos leucócitos e a lise microbiana,³⁴ enquanto a pressão parcial local de O₂ na ferida é diretamente proporcional à produção dos radicais de O₂ que farão a lise dos microorganismos por via oxidativa.³⁵ É geralmente considerado que a pressão parcial de O₂ arterial é o fator mais importante na bacteriolise por mecanismo oxidativo via leucócitos.³⁶ O consumo de O₂ pelos neutrófilos aumenta de dez a quinze vezes durante a oxidação dos microorganismos.³⁷ Embora o maior consumo de O₂ na vigência dos processos inflamatórios infecciosos, o seu aporte é reduzido devido ao edema tissular e à eventual oclusão da microvasculatura.

Nas feridas, o fator limitante da lise bacteriana é o substrato da oxigenase ligada ao NADPH, o O₂. Quando em menor quantidade, a produção de superóxidos fica reduzida. As bactérias que sintetizam enzimas antioxidantes são resistentes à oxidação e, portanto, à hiperoxigenação. As bactérias anaeróbias, que possuem pequena defesa antioxidante, são mais sensíveis aos radicais de O₂ que as bactérias aeróbias. As três principais enzimas antioxidantes conhecidas são a superóxido dismutase, a catalase e a glutation peroxidase.³⁸

Pela curva que relaciona a lise das bactérias em função da pressão parcial de O₂ arterial, que é uma hipérbole, observamos que a maior variação de resposta ocorre ao se atingir os primeiros 200 mmHg de pressão de O₂ arterial e presumimos que a resistência máxima à infecção só é atingível pelo tratamento hiperbárico. O efeito bacteriostático ocorre a 150 mm Hg.³⁷ Segundo Allen et al,³⁹ a produção máxima de superóxido pelos neutrófilos é alcançada a partir de 300 mmHg de O₂. Presumidamente, a resistência máxima à infecção só é atingida pelo tratamento hiperbárico.

Os micróbios aeróbios apresentam uma resposta bifásica à OHB.⁴⁰ Quando submetidos a pressões entre 0.6 e 1.3 atms, o seu crescimento é estimulado. A partir daí, é inibido.⁴¹ O crescimento in vitro da *Escherichia coli*, por exemplo, é estimulado quando se respira O₂ a até 1 atm, e inibido acima de 2 atms.⁴² No meio hiperóxico também há maior crescimento da *P. aeruginosa*, a 1 atm⁴³ e da *C. diphtheriae*, de 0.2 a 0.87 atm, ambas in vitro.⁴⁴ A sensibilidade dos microorganismos ao O₂ também ocorre em função do tempo de exposição a este.

Sabe-se que a maioria das bactérias denominadas aeróbias é, na verdade, anaeróbia facultativa.⁴⁵ Da mesma forma que os microorganismos aeróbios, os anaeróbios facultativos sofrem a ação bactericida da OHB devido à produção aumentada dos radicais livres. Além disso, ao se aumentar a oferta de O₂ no local da infecção, que normalmente se encontra em hipóxia, não será mais necessário que se faça a glicólise anaeróbia com produção de ácido láctico, que causa a diminuição do pH e, por isso, lesa os polimorfonucleares.⁴⁵

A OHB pode ser feita associada a antibioticoterapia, com ação sinérgica a esta, como forma de prevenção das infecções cirúrgicas.^{46,47} O trauma mecânico pelo ato cirúrgico lesa inúmeros vasos, além de nervos e músculos, o que aumenta a possibilidade de ocasionar hipóxia local ou sistêmica, em casos mais graves, pela hipovolemia e intensa vasoconstricção reflexa, elevando o risco de infecção.²⁵ Quando associado à OHB, diversos antibióticos têm a sua concentração inibitória mínima e a sua concentração bactericida mínima diminuídas, e o período de supressão de crescimento bacteriano é prolongado. A tensão adequada de O₂ é essencial às reações de oxirredução que geram os superóxidos em parte responsáveis pelo efeito bacteriostático dos antimicrobianos.⁴⁸ Além disso, o O₂ hiperbárico aumenta a defesa imunológica por estimular as células tímicas.⁴⁹ Biriukov et al⁵⁰ observaram que o número de linfócitos normalmente sofre um decréscimo após as cirurgias. Como o O₂ hiperbárico aumenta a sua produção, os pacientes submetidos à terapia hiperbárica apresentam ainda maior resistência às infecções no período pós-operatório.

Keck et al⁵¹ e Gottlieb⁵² estudaram a interação da OHB com as sulfonamidas, tanto in vitro quanto in vivo. A OHB teve ação sinérgica com as sulfonamidas. O trimetoprim, que pode ser utilizado juntamente, também atuando sinergicamente, tem a sua atividade potencializada pela OHB.^{53,54} A potencialização do O₂ hiperbárico sobre os antibióticos beta-lactâmicos é mais notável na ceftazidima.

Os aminoglicosídeos constituem um grupo de antibióticos dos que mais se beneficiam da ação potencializadora da OHB. A amicacina, a gentamicina, a tobramicina, a netilmicina e a sisomicina são potencializadas pelo O₂.⁵⁵ Esses aminoglicosídeos sofrem difusão através da parede celular das bactérias gram-negativas, atingindo o citoplasma. Como este transporte é dependente de O₂ e energia, ocorre de forma mais intensa quando a concentração de O₂ está aumentada,⁵⁶ como ocorre na OHB, prolongando também o efeito do antibiótico por um mecanismo não conhecido. Já que as bactérias anaeróbias não possuem esse mecanismo de transporte para o antibiótico, esses microorganismos não são suscetíveis aos aminoglicosídeos, ao contrário de muitos anaeróbios facultativos, que são suscetíveis em condições hiperóxicas. Os aminoglicosídeos interferem no reconhecimento do RNA mensageiro pelos anticodons do RNA transportador, alterando a leitura da mensagem e cessando a síntese protéica, ou elaborando a síntese de proteínas anormais, que alteram a permeabilidade da membrana celular das bactérias e deixam passar mais antibióticos através dela, atingindo o interior da célula.

A vancomicina e a teicoplanina são antibióticos que inibem a síntese de proteoglicanas, eficazes contra bactérias gram-positivas e indicados nas infecções por *Staphylococcus* resistentes à meticilina. A menor ação destas substâncias nos processos de osteomielites causados por *Staphylococcus* sugere que estes antibióticos tenham menos atividade em meios com baixa tensão de O₂, como nos ossos infectados.⁵⁷ Norden e Shaffer⁵⁸ demonstraram que a concentração inibitória mínima

e a concentração bactericida mínima da vancomicina pelo *S. aureus* foram mais baixas a 150 que a 5 milímetros de mercúrio.

Os antibióticos do tipo fluorquinolona são eficazes contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, e com limitada atividade contra os anaeróbios. Parece que atuam melhor no meio aeróbio. Ao se tratar tecidos que apresentam infecções e hipóxia, deve-se normalizar a tensão de O₂ nestes tecidos a fim de que o antibiótico exerça a sua atividade máxima.

A OHB deve ser utilizada concomitantemente à antibioticoterapia quando utilizada para combater infecções. O O₂ hiperbárico é bactericida quando usado isoladamente. Entretanto, essa função requer a exposição bastante prolongada a esse gás e sob pressões bastante elevadas, o que é viável nos laboratórios, mas não no tratamento clínico dos seres humanos.

No próximo número vamos pormenorizar o emprego da oxigenoterapia hiperbárica nas condições vasculares que mais comumente levam à formação de úlceras de difícil cicatrização, tanto de etiologia isquêmica quanto venosa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jain KK. Textbook of Hyperbaric Medicine. 3ª ed. Alemanha: Hogrefe & Huber, Inc. 1999. p. 3–10
2. Briyo TA & Pithan N. Medicina Hiperbárica/Oxigenoterapia Hiperbárica. Jornal do Cremerj. Ano XIV, No. 125, fevereiro, 2001.
3. Priestley J. Experiments and Observations on Different Kinds of Air. Thomas Pearson, Birmingham, 1775.
4. Kindwall EP & Whelan HT. Hyperbaric Medicine Practice. 2ª ed., EUA, Best Publishing, 1999. p. 1-20
5. Matos A. informação pessoal. Especialista em Medicina Hiperbárica pelo “School of Submarine Medicine of the U.S. Naval Submarine Medical Center”, New London, Connecticut / EUA. Fundador e Presidente de Honra da SBMH. Coordenador adjunto do curso de pós-graduação em Medicina do Trabalho e professor assistente da Disciplina de Biofísica da Escola de Medicina da Fundação Souza Marques.
6. Boletim da SBMH. Ano V, No. 01, Janeiro, 2000.
7. A) Mesquita PM & Pedrosa Neto H. Oxigenoterapia Hiperbárica – Resolução CFM no. 1.457/95. Diário Oficial da União (19/10/1995): 16585, Brasília (DF), Conselho Federal de Medicina, 1995. B) CFM, Of. no. 3.220/95. (30/11/1995)
8. Niinikoski J, Hunt TK, Dunphy JE. Oxygen supply in healing tissue. Am J Surg 1972;123:247.
9. Silver IA. The measurement of oxygen tension in healing tissue. Progr Resp Res 1969;3:124.
10. Hyperbaric Oxygen Wound Healing, Safety, Cost-Effectiveness. European Committee for Hyperbaric Medicine. 1st European Workshop on Hyperbaric Medicine. Best Publishing, Belgrade, 8-10, May, 1998. p. 43-52
11. Caillens. First Case in which Oxygen Actually Employed as a Remedy, 1783.

12. Silver I. Measurement of pH and ionic composition of pericellular sites. *Philos Trans R Soc Lond Biol* 1975;271:261-272.
13. European Committee for Hyperbaric Medicine. Hyperbaric Oxygen: Wound Healing, Safety, Cost-Effectiveness. 1st European Workshop on Hyperbaric Medicine. Best Publishing, Belgrade, 8-10, May, 1998. p. 9-15
14. Jain KK. Textbook of Hyperbaric Medicine. 3^a ed. Alemanha: Hogrefe & Huber Publishers, Inc., 1999 p. 212-241.
15. Rutherford RB et al. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia. *J Vasc Surg* 1986;4:80-94.
16. Winter GD. A note on wound healing under dressings with special reference to perforated-film dressings. *Journal of Investigative Dermatology* 1965;45:299-302.
17. Medawar PB. The cultivation of adult mammalian skin epithelium. *Q J Microbiol Sci* 1948;79:187.
18. Boykin JV. The nitric oxide connection: Hyperbaric oxygen therapy, betaplermin, and diabetic ulcer management. *Adv Skin Wound Care* 2000 (Jul-Ago);13(4 Pt 1):169-74.
19. Davis JC, Buckley CJ, Barr P. Compromised soft tissue wounds: correction of wound hypoxia. Davis-Hunt (eds.) – Problem Wound: The Role of Oxygen. NY, Elsevier. 143-152, 1988.
20. Cohn GH. Hyperbaric oxygen therapy. Promoting healing in difficult cases. *Postgrad Med* 1986;79(2):89-92.
21. Knighton DR, Silver IA, Hunt TK. Regulation of wound-healing angiogenesis-Effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. *Surgery* 1981;90(2):262-70.
22. Sunderkotter C et al. Macrophages and angiogenesis. *J Leukoc Biol* 1994;55:410-22.
23. Ferrara T & Davis-Amyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18:4-25.
24. Jensen JA et al. Lactate regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages. *Fed Proc* 1984; 43: 587.
25. European Committee for Hyperbaric Medicine. Hyperbaric Oxygen: Wound Healing, Safety, Cost-Effectiveness. 1st European Workshop on Hyperbaric Medicine. Best Publishing, Belgrade, 8-10, May, 1998. p. 73-82
26. Hammarlund C & Sundberg T. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double blind study. *Plast Reconstr Surg* 1994;93(4):829-834.
27. Duque FLV. Informação pessoal. Chefe do Serviço de Angiologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. Coordenador e Prof. titular do Curso de Pós-Graduação em Angiologia da PUC do Rio de Janeiro. Prof. titular da disciplina de Angiologia da Faculdade de Medicina da Fundação Técnico Educacional Souza Marques.
28. Marx RE, et al. Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue (see comments). *Am J Surg* 1990; 160:519-24.
29. Gibson JJ, Angeles AP, Hunt TK. Increased oxygen tension potentiates angiogenesis. *Surgical Forum* 1997;48:696-9.
30. David RK, Halliday B, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic. *Arch Surg* 1994;119.
31. Duque FLV & Bozza A. O Processo Inflamatório. Ponto de Estudo. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Escola de Aperfeiçoamento Médico. Departamento de Angiologia, 2000.
32. Barbul A. Postoperative wound infection. In: Cameron JL. *Current Surgical Therapy*. Mosby-Yearbook, St. Louis, 1992. p. 960
33. Davis JC. The role of hyperbaric oxygen in infectious disease: Introduction. *J Hyperb Med* 1987;2(3):129-159.
34. Klebanoff S. Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. *Annals of Internal Medicine* 1980; 93:480-89.
35. Hohn DC, Mackay RD, Halliday B. The effect of O₂ tension on the microbicidal function of leukocytes in wounds and in vitro. *Surg Forum* 1976;27:18-20.
36. Gottrup F et al. The dynamic properties of tissue oxygen in healing flaps. *Surgery* 1984;95:527-36.
37. Kindwall EP & Whelan HT. *Hyperbaric Medicine Practice*. 2^a ed., EUA, Best Publishing, 1999. p. 37-68
38. Kindwall EP & Whelan HT. *Hyperbaric Medicine Practice*. 2^a ed., EUA, Best Publishing, 1999. p. 205-243
39. Allen D et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg* 1997;132:991-56.
40. Jain KK. Textbook of Hyperbaric Medicine. 3^a ed. Alemanha: Hogrefe & Huber Publishers, Inc., 1999. p. 188-211
41. Zerbini S. Oxigenoterapia hospitalar. Material fornecido na I Conferência Internacional Avançada em Medicina Hiperbárica no Brasil. Hospital Renaud Lambert, Rio de Janeiro, Brasil. 17, Nov, 1998.
42. Ollodart RM. Effects of hyperbaric oxygenation and antibiotics on aerobic microorganisms. In: Brown Jr IW, Cox BG, Eds. *Proceedings of the Third International Conference on Hyperbaric Medicine*. Washington, DC: Natl Acad Sci, 1966. p.565-671
43. Park MK et al. Hyperoxia prolongs the aminoglycoside-induced postantibiotic effect in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:691-695.
44. Gottlieb SF et al. Synergistic action of increased oxygen tensions and PABA-folic acid antagonists on bacterial growth. *Aerospace Med* 1974;45:829-833.
45. Spirito GW & Lehmann GL. “Pool” antimicrobiano. *Revista de Oxigenoterapia Hiperbárica* 1987;3(3/4):4-16.
46. Gottrup F. Prevention of surgical-wound infections. *The New England Journal of Medicine* 2000;342(3):738-746.
47. Greif R, Akca O, Horn E, et al. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *The New England Journal of Medicine* 2000;342(3):738-746.
48. Muhvich KH et al. Hyperoxia and the antimicrobial susceptibility of *E.coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1.526-1.530.
49. Jain KK. Textbook of Hyperbaric Medicine. 3^a ed. Alemanha: Hogrefe & Huber Publishers, Inc. 1999. p. 420-431
50. Biriukov IB et al. Immunological indicators as the criteria of prognosis and treatment of nonspecific diseases of the lungs and pleura. *Vestn Khir* 1988;140:10-13.
51. Keck PE, Gottlieb SF, Conley J. Interaction of increased pressure of oxygen and sulfonamides on the vitro and in vivo growth of pathogenic bacteria. *Undersea Biomed Res* 1980;7:95-196.
52. Gottlieb SF et al. Synergistic action of increased oxygen tension and sodium sulfisoxazole on some gram-negative bacteria. In Trapp

- WG, Bannister EW, Davison AJ et al(eds). Fifth International Hyperbaric Conference Proceedings, Simon Fraser University Press, Burnaby. p 577-583, 1974.
53. Gottlieb SF et al. Synergistic action of increased oxygen tensions and PABA-folic acid antagonists on bacterial growth. *Aerospace Med* 45:829-833.
54. Pakman LM. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* by hyperbaric oxygen. I. Sulfonamide activity enhancement and reversal. *Infect Immunol* 1971;4:479-487.
55. Oriani G, Marroni, Wattel F. Handbook on Hyperbaric Medicine. Springer, 1996. p.699-713
56. Bryan LE & Kwan S. Mechanisms of aminoglycoside resistance of anaerobic bacteria and facultative bacteria grown anaerobically. *J Antimicrob Chemother* 8 (Suppl D):1-8.
57. Mader JT et al. A mechanism for amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *J Infect Dis* 1980;142:915-922.

58. Norden CW & Shaffer M. Treatment of experimental chronic osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* with vancomycin and rifampin. *J Infect Dis* 1983;147:352-357.

Endereço para correspondência
Carla Montenegro Marcondes

R. Miguel Lemos, no. 41, 206-207 – Copacabana
22071-000 – Rio de Janeiro-RJ
E mail: carlamarcondes@ig.com.br

Edgard de Barros Lima
Av. Conselheiro Nébias, 730-54
Boqueirão – Santos/SP
E mail: vascularesantos@terra.com.br

VENALOT® - CUMARINA, TROXERRUTINA - Uso adulto - **Apresentação e composição:** embalagens com 20 e 60 drágeas contendo 15 mg de Cumarina e 90 mg de Troxerrutina. **Indicações:** síndromes varicosas, varizes, hemorroidas, úlceras das pernas; flebites, tromboflebites, periflebites, síndromes pós-flebíticas. Estases linfáticas, linfangites, linfadenites, linfedemas; estases venosas, edemas, arterites; profilaxia da trombose pré e pós-operatória e na gravidez; profilaxia e tratamento de edemas e estases linfáticas pós-operatórias e pós-traumáticas; braquialgias, cervicalgias, lombalgias. **Contra-indicações:** hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula e hepatopatias graves. **Precauções e advertências:** o uso durante o primeiro trimestre de gestação requer avaliação médica da relação risco/benefício. O uso de doses altas (mais de 3 drágeas ao dia) de Venalot, em tratamentos prolongados (mais de um mês de duração), deve ser acompanhado de avaliação médica criteriosa da função hepática. **Interações Medicamentosas:** até o momento não foram relatados casos de interação medicamentosa com o uso do produto. **Reações Adversas:** têm sido relatados rubor (vermelhidão), distúrbios gastrointestinais, cefaléia. Foram observados casos isolados de hepatites medicamentosas e efeitos hepatotóxicos, que se apresentam como um aumento da atividade sérica das enzimas hepáticas específicas, assim como da bilirrubina, que foram reversíveis após a suspensão da medicação. **Posologia:** os estudos clínicos recentes têm demonstrado a eficácia do produto com doses diárias que variam entre uma e seis drágeas (2 drágeas, 3 vezes ao dia). A posologia média recomendada é de 1 drágea, 3 vezes ao dia; qualquer mudança nesta posologia ficará a critério médico. **Superdose e pacientes idosos: Na eventualidade da ingestão acidental de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais. Não há restrições ou recomendações especiais com relação ao uso do produto por pacientes idosos.** Registro MS - 1.0639.0117

PRODUTO DE USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. AO PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

VENALOT®H Creme - Cumarina, Heparina Sódica - **Uso Adulto ou Pediátrico** **Apresentação e composição:** Frasco com 40 ml, contendo: 200mg de Cumarina, e 2000 U de Heparina. **Indicações:** Tratamento local de afecções venosas e linfáticas: síndrome varicosa, varizes, hemorroidas, úlceras da perna, flebites, tromboflebites, periflebites, síndrome pós-flebítica, linfangites. Infiltrações inflamatórias, hematomas e demais seqüelas de contusão e entorses. Distúrbios circulatórios locais, afecções articulares inflamatórias. Tratamento auxiliar nos casos mais graves de afecções venosas e linfáticas, como, por exemplo, linfedemas. **Contra-indicações:** Não deve ser usado em lesões abertas (solução de continuidade) ou em pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula. **Precauções:** Não aplicar sobre a mucosa ou próximo a ela, para evitar irritação local ou absorção em excesso dos princípios ativos. As enzimas hepáticas devem ser monitoradas em tratamentos de longa duração. **Interações medicamentosas:** Até o momento não foram relatados casos de interação medicamentosa com o uso do produto. **Reações adversas:** Ainda não são conhecidas a intensidade e a frequência das reações adversas. Ainda não foram relatadas reações adversas com o uso do produto. **Posologia e modo de usar:** Aplicar 2 ou 3 vezes ao dia fina camada na região afetada, fazendo leve massagem. Aguardar absorção completa do creme. Eventualmente, a critério médico, tratamento combinado com Venalot drágeas. Conduta na superdose e pacientes idosos: Na eventualidade da ingestão acidental, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais. Não há restrições ou recomendações especiais com relação ao uso do produto por pacientes idosos. Registro MS - 1.0639.0118.

PRODUTO DE USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. AO PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.