

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: V Seminário de Inovação e Tecnologia

OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA NO TRATAMENTO DE FERIDAS CUTÂNEAS¹

**Jessika Schopf Pasini², Daniel Curvello De Mendonça Muller³, Bruna Portolan Amaral⁴,
Valter Da Silveira Junior⁵, Scheila Cristiane Angnes Willers⁶.**

¹ Pesquisa Institucional desenvolvida no Deag, pertencente ao Grupo de Pesquisa em Saúde Animal

² Aluna do Curso de Medicina Veterinária da UNIJUI, bolsista PROBITI/FAPERGS, jessika_pasini@yahoo.com.br

³ Professor Doutor do Departamento de Estudos Agrários, Orientador, cmdaniel@terra.com.br

⁴ Médica Veterinária, aluna de Mestrado na UFSM, brunaportolanamaral@gmail.com

⁵ Aluno do Curso de Medicina Veterinária da UNIJUI, bolsista /UNIJUI, valter.junior@unijui.edu.br

⁶ Mestre em modelagem matemática, UNIJUI, scheila.willers@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A pele é a principal barreira de proteção do organismo e tem como funções básicas impedir a perda excessiva de líquidos, proteger da ação de agentes externos, manter e regular a temperatura corpórea, sintetizar a vitamina D e agir sensitivamente aos diversos estímulos. As lesões de pele são frequentes na rotina veterinária, ocorrendo principalmente por fatores extrínsecos acidentais, resultantes de cortes ou traumatismos, ou fatores intrínsecos como produzidos por infecções, úlceras crônicas, defeitos metabólicos ou neoplásicos (HEDLUND, 2007; WALDRON e ZIMMERMAN-POPE, 2007). O tratamento de feridas cutâneas possui grande relevância na prática clínico-cirúrgica, sobretudo em lesões de maiores extensões e em pacientes com dificuldades de cicatrização, como os diabéticos (VERMEULEN et al, 2005, WALDRON & ZIMMERMAN-POPE, 2007). Para esses, ainda há necessidade de se determinar tratamentos adicionais que auxiliem a cicatrização, evitando complicações oportunistas.

A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) vem sendo empregada em situações clínicas e consiste na administração de fração inspirada de oxigênio puro (100%) em um ambiente hiperbárico, com pressão superior à atmosférica ao nível do mar. Elevação de duas a três vezes à pressão atmosférica resulta em aumento da concentração de oxigênio arterial e tecidual, o que desencadeia efeitos fisiológicos e terapêuticos (ULKUR, et al, 2007).

Observa-se ainda que a OHB aumenta a tolerância dos tecidos à isquemia, diminuindo os distúrbios metabólicos por ela causados. Melhora a microcirculação tecidual reduzindo a agregação plaquetária e aumentando a capacidade do plasma em transportar oxigênio para áreas onde as células vermelhas não podem chegar (KIUMEHR, 2005). Possui efeitos anti-edematoso, antimicrobianos e antibacteriano. Os mecanismos dessas ações, decorrem da vasoconstrição desencadeada pela pressão elevada e pelo processo de facilitação da ação dos leucócitos, diminuindo assim a produção de toxinas. Em tecidos lesionado, a OHB, além de contribuir para a reversão desta hipóxia, estimula a formação da matriz de colágeno, essencial para a angiogênese e cicatrização. Estudos comparativos demonstram que a associação da OHB ao tratamento convencional reduz o custo final do tratamento, como consequência do número de curativos reduzidos e da antecipação da alta (ZHANG, et al, 2007).

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: V Seminário de Inovação e Tecnologia

No entanto variações de pressão podem ocasionar lesões barotraumáticas e dentre as mais frequentes destacam-se as são lesões timpânicas, nos seios paranasais, pulmões e cavidades ocas. Além disso a toxicidade pulmonar pode se manifestar após exposições prolongadas ao oxigênio hiperbárico. Quando intoxicado, o paciente apresenta sinais de traqueobronquite transitória, podendo evoluir para Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) e posteriormente, fibrose pulmonar intersticial (OLSZEWER, 2008). Nesse sentido, destaca-se a importância para a determinação de protocolos seguros aos pacientes submetidos a OHB. (KIUMEHR, 2005) Sendo assim, este trabalho teve como objetivo a utilização da oxigenoterapia hiperbárica em animais portadores de feridas cutâneas limpas, submetidos a períodos distintos de exposição ao oxigênio. Investigou-se os efeitos locais e sistêmicos dos distintos protocolos.

METODOLOGIA

Para a execução do experimento foi utilizada uma câmara hiperbárica construída anteriormente pela equipe (Figura 1). Após sua confecção, a câmara hiperbárica, passou por testes de escape de gás, onde a pressão interna manteve-se. A câmara estava apta para que fossem realizados os testes in vivo, permitindo a avaliação da viabilidade terapêutica do oxigênio.



Figura 1 Etapas da construção da câmara hiperbárica.

Foram utilizados 15 camundongos isogênicos (*Mus musculus*) da raça balb/c, divididos em três grupos com cinco animais. Os animais foram alojados em gaiolas, acomodados sobre cama de maravalha esterilizada com água e ração ad libitum e temperatura ambiente monitorada e mantida em 22 °C, com umidade relativa do ar entre 50-55%.

Os animais foram preparados para a cirurgia com jejum sólido de 4 horas, e líquido de 2 horas. O protocolo anestésico utilizado constou da aplicação por via intramuscular de cetamina (50 mg/kg-1) e midazolam (1 mg/kg-1). Após, foi realizada tricotomia da região tóraco-lombar dorsal dos animais e então encaminhados para o bloco cirúrgico, sendo posicionados em decúbito ventral e colocados em máscara para anestesia inalatória (agente isoflurano). Como anti-inflamatório não esferoidal administrou-se cetoprofeno na dose de 1,5 mg/kg-1 durante 3 dias.

Com o animal devidamente anestesiado, procedeu-se a antisepsia do local tricotomizado, com clorexidina alcóolica a 0,5%. Após, delimitou-se a área a ser incisada com punch de biópsia, quando com tesoura oftálmica, retirou-se a porção de pele demarcada, induzindo assim a lesão. Após o procedimento cirúrgico os animais permaneceram no bloco cirúrgico até total recuperação anestésica. O ambiente cirúrgico e a sequência de procedimentos está ilustrada na figura 2.

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: V Seminário de Inovação e Tecnologia



Figura 2: Bloco cirúrgico do hospital veterinário da UNIJUI e sequência cirúrgica

Os tratamentos foram realizados diariamente, divididos em grupo controle (GC), grupo I (GI) e grupo II (GII). No GC os animais receberam limpeza da lesão com solução fisiológica de NaCl 0,9% e gaze. Nos animais do GI e GII, as lesões eram limpas com a mesma solução e gaze, e, após, eram colocados na câmara hiperbárica por 30 minutos e 60 minutos respectivamente sob uma pressão de 2,4 bar. Os tratamentos foram realizados durante 18 dias e a obtenção das imagens das lesões ocorreram no dia do procedimento e a cada três dias subsequentes, mantendo a mesma distância óptica e resolução da câmera fotográfica. Na figura 3 observa-se o alojamento (A), os cobaios sendo preparados para tratamneto na câmara hiperbárica (B) e a maquina fotográfica utilizada para obtenção das imagens (C).



Figura 3: A- alojamento dos animais, B - interior da câmara hiperbárica, C- máquina fotográfica utilizada no experimento.

O controle da redução da área das lesões, foi obtido através de processamento das imagens, pelo programa computacional Matlab, obtendo-se a área de cada ferida. Os valores encontrados foram transformados em porcentagem, padronizando a área da ferida no dia zero, como 100%. A partir desses dados, procedeu-se a comparação das médias pelo teste de Scott-Knott, utilizado para análise univariada.

RESULTADOS

Na Tabela 01, o resumo da análise de variância evidencia-se diferenças estatísticas entre tempo de avaliação e tempo de exposição à oxigênio terapia sobre a variável resposta, área da lesão. De acordo com Flegg et al., 2010, existem vários protocolos que podem estimular a cicatrização de feridas, variando a pressão de 1 a 3 atm e tempos de exposição variando entre 0 a 180 minutos.

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: V Seminário de Inovação e Tecnologia

Tabela 01: Análise de médias por Scott- Kntot para a porcentagem de redução das feridas cutâneas em três diferentes tratamentos, animais submetidos a oxigenoterapia hiperbárica durante 30 minutos uma vez ao dia (GI), a oxigenoterapia hiperbárica durante 60 minutos uma vez ao dia (GII) e animais que receberam somente limpeza com solução de cloreto de sódio a 0,9% (controle).

Tratamento	Dia					
	3	6	9	12	15	18
GI	77,66b	61,49a	35,81a	11,65a	6,37a	0,82a
GII	79,68b	64,7a	52,63b	24,41b	14,7c	2,05b
Controle	57,85a	48,97a	34,23a	17,8a	10,77b	1,71b

*Médias seguidas da mesma letra na coluna não difere significativamente pelo teste de Scott- Knott em nível de 5% de probabilidade de erro

Baseado nos três tratamentos propostos de feridas abertas limpas, avaliou-se a evolução da cicatrização durante 21 dias. Percebe-se que na primeira avaliação, três dias após a lesão, os animais tratados apenas com solução fisiológica, apresentaram redução da ferida superior àqueles submetidos à oxigenioterapia hiperbárica. Credita-se que essa resposta deve-se ao fato dos primeiros três dias após a lesão, ocorrer a fase inflamatória da cicatrização. Essa fase, inicia no primeiro dia e estende-se até o terceiro após a injúria, havendo grande migração de células de defesa para a lesão, para fagocitose de bactérias e corpos estranhos e direcionar o desenvolvimento do tecido de granulação (MANDELBAUM et al. 2003). Fazem parte dessa linha de defesa os macrófagos, os mediadores químicos, os fibroblastos, os queratinócitos e as células endoteliais, que chegam na região por quimiotaxia. Ocorre que, as células são atraídas pela umidade, fato que facilita a diapedese até a lesão (FAZIO et al, 2000). Considerando que, secções de oxigênio terapia hiperbárica ressecam a superfície exposta, acredita-se que esse ressecamento foi o responsável pela redução da atração celular.

A segunda fase da cicatrização é o desbridamento, a qual se estende até o sexto dia após a lesão. Tem a função de limpar a região, tornando feridas contaminadas, em feridas limpas (TOWNSEND et al. 2014). Tratando-se desse trabalho, o qual utilizou-se de feridas cirúrgicas, ou seja, feridas limpas e sem qualquer grau de contaminação, a fase de desbridamento, praticamente não ocorreu, transpassando rapidamente para a fase de proliferação. Visualizando a tabela 01, referente à evolução da cicatrização, nota-se a igualdade entre os três grupos nas avaliações de seis dias, justamente por tratar-se de uma condição igual entre os animais, sendo todos portadores de feridas limpas.

A fase de proliferação inicia após a limpeza da ferida e estende-se até o 14º dia após a lesão. É quando o ferimento inicia o seu fechamento (TOWNSEND et al. 2014). Os queratinócitos movimentam-se atraídos pela umidade do leito da ferida, como mencionado anteriormente. Logo após, inicia a fibroplasia e a formação da matriz para que resulte em tecido de granulação. A formação desse tecido depende do fibroblasto, que longe de ser apenas produtor de colágeno, produz também elastina, fibronectina, glicosaminoglicanase e proteases, responsáveis pelo

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: V Seminário de Inovação e Tecnologia

remodelamento fisiológico (MANDELBAUM et al. 2003). Ainda nessa fase, ocorre a angiogênese, definida como a formação de novos vasos para aumentar o suprimento de oxigênio e nutrientes para a cicatrização (FAZIO et al, 2000).

A última fase da cicatrização é reconhecida como remodelamento ou maturação, e ocorre no colágeno e na matriz, com duração de 14 dias até um ano. Apresenta ação sobre a força de tensão da pele e na diminuição do tamanho da cicatriz e do eritema. A neovascularização diminui, e com o decorrer do tempo a cicatriz é considerada avascular (FAZIO et al, 2000). Nesse trabalho, ainda que se tenha avaliado os animais até os 21 dias após os procedimentos, ao 18º dia, as lesões encontravam-se cicatrizadas, com pequenas porções de tecido róseo. Aos 21 dias, todos os ferimentos foram considerados cicatrizados.

Quando analisada a cicatrização individualmente em cada grupo de tratamento, nota-se que cada um apresentou comportamento individual até o nono dia de avaliação. Nesse período, somente os animais tratados com oxigenioterapia durante 30 minutos, apresentaram redução significativa da ferida a cada aferição de áreas. A partir do 12º dia de avaliação, não ocorreu alteração estatística dentro dos grupos, contudo, os animais que permaneceram por 30 minutos na câmara, apresentaram cicatrização estatisticamente melhor até o final. Curiosamente, esse resultado foi oposto aos animais que permaneceram por 60 minutos em tratamento, os quais resultaram em maiores áreas de ferida, o que não foi possível inferir justificativa para esse resultado negativo.

CONCLUSÕES

Pode-se concluir que o tempo de exposição no interior câmara hiperbárica, interfere na velocidade de cicatrização, havendo um período ideal à ser definido.

PALAVRA CHAVE: ambiente, experimento, pele, cicatrização

BIBLIOGRAFIA

OLSZEWER, EFRAIN. Toxicidade do Oxigênio. In: Conceitos de Medicina Hiperbárica de baixa pressão. 1ª ed, São Paulo: Editora Santos, 2008, cap 5, p. 37-41.

HEDLUND, C.S. Surgery of the Intergumentary System, In: FOSSUM, T.W. Small surgery. 3ed. Missouri: Mosby Elsevier, 2007, cap. 15, p.161-259.

WALDRON, D.R.; ZIMMERMAN-POPE, N. Ferimentos cutâneos superficiais. In: SLATTER, D. Manual de cirurgia de pequenos animais. 3ed. São Paulo: Manole, 2007. V.1, cap.21, p.259-273.

VERMEULEN H, UBBINK DT, GOOSSENS A, DE VOS R, LEGEMATE DA. Systematic review of dressings and topical agents for surgical wounds healing by secondary intention. Br J Surg. 2005; 92(6):665-72.

ZHANG T, GONG W, LI Z, YANG S, ZHANG K, YIN D, et al. Efficacy of hyperbaric oxygen on survival of random pattern skin flap in diabetic rats. Undersea Hyperb Med. 2007;34(5):335-9.

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: V Seminário de Inovação e Tecnologia

ULKÜR E, KARAGOZ H, ERGUN O, CELIKOZ B, YILDIZ S, YILDIRIM S. The effect of hyperbaric oxygen therapy on the delay procedure. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(1):86-94.

KIUMEHR S, DEMEHRI S, RABBANI S, AMANPOUR S, Mohagheghi MA, Dehpour AR. Preconditioning of the rat random-pattern skin flap: modulation by opioids. *Br J Plast Surg.* 2005;58(1):58-64.

FLEGG, J.A., MCELWAIN, D.L.S., BYRNE, H.M. Mathematical model of hyperbaric oxygen therapy applied to chronic diabetic wounds. *Bull. Math. Biol.*, 72 (7) (2010), pp. 1867–1891.

FAZIO, M.J., ZITELLI, J.A., GOSLEN, J.B. Cicatrização de feridas. In: Coleman III WP, Hanke CW, Alt TH, Asken S. *Cirurgia Cosmética – Princípios e Técnicas.* 2.ed. Rio de Janeiro: Revinter, p.18-23, 2000.

MANDELBAUM, S.H., DI SANTIS, E.P. MANDELBAUM, M.H.S. Cicatrização, conceitos atuais e recursos auxiliares – Parte I: *An Bras Dermatol*, RJ, v.78, n.5, p.525-542, 2003.

TOWNSEND, C.S., BEAUCHAMP, D.E., MARX, M.K. *Tratado de cirurgia.* 19.ed. Elsevier. 2014, 2240p.