

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

Oxigenoterapia Hiperbárica no Contexto da Medicina Desportiva

Linda Inês Ressurreição Nunes

M

JUNHO 2024



Oxigenoterapia Hiperbárica no Contexto da Medicina Desportiva

Uma revisão bibliográfica

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Linda Inês Ressurreição Nunes

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: lindainesnunes@gmail.com

Orientador: Dr. Carlos Manuel Vieira Magalhães

—

Afiliação: Universidade do Porto - ICBAS - ULSSantoAntónio

Endereço eletrónico: cmmagalhaesicbas.up.pt

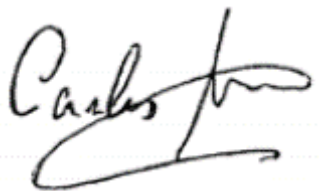
Co-Orientador: Prof. Dra. Vânia Oliveira

—

Afiliação: Universidade do Porto - ICBAS - ULSSanto António

Endereço eletrónico: vaniacoliveira@gmail.com

Porto, Junho de 2024

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Carlos', with a stylized flourish extending from the end.

Agradecimentos

Um especial obrigado ao meu orientador, Professor Doutor Carlos Magalhães, por toda a simpatia, disponibilidade e dedicação.

À minha família, por me proporcionar todas as oportunidades que me permitiram chegar até onde me encontro.

Aos meus amigos, por me terem acompanhado neste percurso.

Resumo

Introdução: No desporto de alta competição, a integração da medicina desportiva tornou-se vital devido à inevitabilidade das lesões, que podem impactar profundamente tanto o atleta como a equipa. O tempo de recuperação das lesões influencia diretamente o bem-estar físico, a trajetória profissional do atleta e o desempenho e sucesso desportivo e financeiro da equipa. Por isso, existe uma busca contínua por métodos inovadores para otimizar a recuperação e minimizar o tempo de inatividade causado por lesões. Um desses métodos é a oxigenoterapia hiperbárica (OHB), utilizada desde 1993 que envolve a administração de oxigénio próximo de 100% de forma intermitente, dentro de uma câmara hiperbárica, geralmente entre 2 a 3 atmosferas absolutas.

Objetivos: Esta revisão bibliográfica descreve uma abordagem global da aplicabilidade e evidência científica da oxigenoterapia hiperbárica na medicina desportiva. Considerando o interesse crescente nesta modalidade, o desenvolvimento de vários novos artigos científicos e a necessidade de investigação de qualidade sobre o tema, esta revisão surge como uma forma de refletir sobre o conhecimento até à data, centrando-se na revisão da evidência científica até à data sobre a utilização desta técnica em lesões musculares, tendinosas, ligamentares e fraturas.

Materiais e métodos: Pesquisa bibliográfica de artigos científicos com recurso a documentos emitidos por sociedades científicas e ao motor de pesquisa de publicações médico-científicas Pubmed segundo a utilização das palavras-chave infracitadas, de acordo com o MeSH do Index Medicus. A partir dos mesmos, foram selecionados e incluídos outros artigos relevantes. Foi dada preferência aos artigos com maior número de citações e publicados após 2017, e excluídos artigos numa língua que não a inglesa ou portuguesa. Após a leitura e análise crítica dos títulos e abstract, foram selecionadas as publicações com maior relevância científica e atualidade, de acordo com os objetivos propostos para esta revisão bibliográfica.

Desenvolvimento: Durante o processo de regeneração após lesão, tanto os processos dependentes de hipóxia como os dependentes de oxigénio são essenciais para obter um processo de cicatrização bem sucedida, assim sessões intermitentes de OHB favorecem um período de elevados níveis de oxigénio seguidos de períodos de hipóxia relativa assegurando que todas as fases da cicatrização ocorrem adequadamente. Os efeitos terapêuticos primários contemplam diminuição de embolos gasosos por aumento da pressão e o aumento da pressão parcial de oxigénio, independente do transporte por hemoglobina. Secundariamente, induzem o aumento da síntese de fatores de crescimento, mobilização de células progenitoras da medula óssea, ativação de neutrófilos, β -actina e S-nitrosilação, diminuição da síntese de quimiocinas por monócitos e mudanças no pré-condicionamento isquémico.

Conclusões: Globalmente, a OHB é uma modalidade promissora de tratamento adjuvante, tendo efeitos resultando na diminuição da inflamação patológica e edema, atenuação dos efeitos da lesão de isquemia/reperfusão, aumento da produção e a deposição de colagénio e ainda estimulação da neovascularização e neoangiogénese. No entanto é necessário mais investigação com qualidade e rigor científico e procurar otimização dos protocolos que visem a utilização desta terapia associada ao contexto desportivo.

Palavras-passe: Medicina desportiva; Oxigenação hiperbárica; Lesões Desportivas; Ortopedia; Hiperoxia; Lesões musculares; Lesões ligamentosas; Fraturas

Abstract

Introduction: In top-level sport, the integration of sports medicine has become vital due to the inevitability of injuries, which can have a profound impact on both the athlete and the team. The time it takes to recover from injuries directly influences physical well-being, the athlete's career path and the team's sporting and financial performance and success. For this reason, there is a continuous search for innovative methods to optimize recovery and minimize the downtime caused by injuries. One of these methods is hyperbaric oxygen therapy (HBOT), which has been used since 1993 and involves the intermittent administration of oxygen close to 100% in a hyperbaric chamber, usually between 2 and 3 absolute atmospheres.

Objectives: This literature review describes a global approach to the applicability and scientific evidence of hyperbaric oxygen therapy in sports medicine. Considering the growing interest in this modality, the development of several new scientific articles and the need for quality research on the subject, this review appears as a way of reflecting on the knowledge to date, focusing on the review of scientific evidence to date on the use of this technique in muscle, tendon, ligament and fracture injuries

Material and methods: Bibliographic research of scientific articles using documents issued by scientific societies and the Pubmed medical-scientific publications search engine using the keywords mentioned above, according to the MeSH of Index Medicus. From these, other relevant articles were selected and included. Preference was given to articles with the highest number of citations and published after 2017, and articles in a language other than English or Portuguese were excluded. After reading and critically analyzing the titles and abstracts, the publications with the greatest scientific relevance and topicality were selected, in line with the objectives proposed for this literature review.

Development: During the regeneration process after injury, both hypoxia-dependent and oxygen-dependent processes are essential to achieve a successful healing process, so intermittent HBOT sessions favor a period of high oxygen levels followed by periods of relative hypoxia ensuring that all phases of healing occur properly. The primary therapeutic effects include a reduction in gas emboli due to increased pressure and an increase in the partial pressure of oxygen, independent of hemoglobin transport. Secondly, they induce increased synthesis of growth factors, mobilization of bone marrow progenitor cells, activation of neutrophils, β -actin and S-nitrosylation, decreased synthesis of chemokines by monocytes and changes in ischemic preconditioning.

Conclusions: Overall, HBOT is a promising adjuvant treatment modality, with effects resulting in a reduction in pathological inflammation and edema, attenuation of the effects of ischemia/reperfusion injury, increased collagen production and deposition and stimulation of neovascularization and neoangiogenesis. However, there is a need for more high-quality, scientifically rigorous research and to optimize protocols aimed at using this therapy in a sports context.

Keywords: Sports medicine; Hyperbaric oxygenation; Sports injuries; Orthopaedics; Hyperoxia; Muscle injuries; Ligament injuries; Fractures

Índice

Introdução.....	1
Efeitos Terapêuticos da Oxigenoterapia Hiperbárica.....	2
Segurança / Efeitos Adversos.....	4
Aplicação da Medicina Hiperbárica nas lesões desportivas.....	6
Lesões musculares.....	6
Lesões tendinosas e ligamentares.....	9
Fraturas.....	11
Performance psicomotora.....	14
Conclusão.....	17
Bibliografia.....	18

Introdução

A prática desportiva é parte fundamental da história humana, evoluindo em paralelo com a civilização e, apesar das mudanças ao longo dos séculos, a essência de ser atleta — a busca pela vitória, superação do adversário e, ao mesmo tempo, a busca constante pela auto-superação — permanece inalterada. Atualmente, o desporto é um setor privilegiado da sociedade e estabelece relações estreitas com outras áreas tal como, a Economia, o Direito, as Ciências sociais e, como não podia deixar de ser, a Medicina.

Especialmente no desporto de alta competição, a integração da medicina desportiva tornou-se fundamental, uma vez que as lesões são uma realidade incontornável na carreira de qualquer atleta profissional, e o tempo necessário para a recuperação pode ter um impacto profundo tanto para o indivíduo como para o clube. A duração desta recuperação não só afeta o bem-estar físico e a trajetória profissional do atleta, mas também influencia diretamente o desempenho e sucesso desportivo (e financeiro) da equipa.

Por este motivo, existe uma busca contínua por formas inovadoras de otimizar a recuperação e minimizar o tempo de inatividade causado por lesões. Uma dessas abordagens é o uso de câmaras hiperbáricas, que se utilizam desde 1993 e estudos indicam que esta terapia pode não só acelerar o processo de reabilitação, mas colocam também a possibilidade de que esta poderá ajudar na performance e prevenção de lesões.

Dentro deste contexto, a oxigenoterapia hiperbárica (OHB) emergiu como um método promissor. Segundo a *Undersea and Hyperbaric medical society* (UHMS) define oxigenoterapia hiperbárica (OHB) como uma intervenção na qual o indivíduo respira oxigénio próximo de 100% de forma intermitente, dentro de uma câmara hiperbárica que é pressurizada a mais do que a pressão ao nível do mar, que equivale a 1 atmosfera absoluta [ATA] e corresponde a 101.325 kilopascal [kPa]. Para fins terapêuticos, o paciente deve ser submetido a uma pressão igual ou superior a 1.4 ATA (141.86 kPa) enquanto exposto a 100%, durante 90-120 minutos. As pressões mais frequentemente usadas e clinicamente aceites são entre 2 ATA (202.KPa) e 3 ATA (303.975 KPa).(1) A eficácia da OHB é influenciada por vários fatores, incluindo o gradiente de difusão de pulmões hiper-oxigenados para tecidos com baixos níveis de oxigénio, a concentração de oxigénio no sangue, conforme explicado pela Lei de Henry, e a redução no tamanho das bolhas de ar no sangue, conforme descrito pelas leis de Boyle-Mariotte e de Henry. (2)- A HBOT induz estados de hiperóxia e hiperóxia independentemente do papel da hemoglobina. A nível celular, a HBOT aumenta a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e espécies reativas de nitrogénio (RNS), que são fundamentais na síntese de vários fatores de crescimento e citocinas que estimulam a neovascularização e efeitos imunomoduladores, facilitando assim o seu impacto terapêutico. (3,4,5) (-,-,-) A HBOT também melhora a regulação do Fator Induzível por Hipoxia (HIF) através das vias de sinalização ROS/RNS e ERK1/2. Contudo, a produção excessiva de ROS e RNS pode levar a desequilíbrios metabólicos, danos ao DNA, estresse oxidativo, disfunção das células endoteliais, danos pulmonares graves e neurotoxicidade.

Esta terapia, apesar de relativamente recente, já apresenta indicações bem estabelecidas, apoiadas por uma fundamentada evidência científica que orientam a sua utilização na prática médica. Nos Estados Unidos, a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) delega à Sociedade de Medicina Subaquática e Hiperbárica (UHMS) a função de estabelecer a lista de indicações para as quais a OHB tem evidência suficiente para apoiar o seu uso. Atualmente, 14 indicações médicas foram aprovadas com oxigénio a 100% e um mínimo de 2 ATA, entre elas embolia gasosa, doença de descompressão e cicatrização de feridas.

Por sua vez, o Comité Europeu de Medicina Hiperbárica (ECHM) aceitou 30 indicações para a utilização desta terapia durante a 10ª Conferência Europeia de Consensos de Medicina Hiperbárica. Estas estão divididas em 3 categorias - Tipo 1, 2 e 3 - onde o Tipo 1, engloba casos em que o uso de OHB é fortemente indicada como um método de tratamento primário e o seu uso é suportado por evidências suficientemente fortes e, por sua vez, Tipo 3, onde a OHB pode ser considerada como uma medida possível/opcional, mas ainda não é ainda não é comprovada por evidência. (6) (-)

Efeitos Terapêuticos da Oxigenoterapia Hiperbárica

Os efeitos primários da Oxigenoterapia hiperbárica são justificados por dois fenômenos: o aumento da pressão, que se traduz na redução de êmbolos gasosos e a hiperoxigenação dos tecidos.

- (a) *Diminuição de bolhas de ar* - O efeito inicial de pressurização permite a redução de êmbolos gasosos por elevação da pressão hidrostática parcial de acordo com a Lei de Boyle - que enuncia que a uma temperatura constante, a pressão absoluta e o volume de uma certa quantidade de gás confinado são inversamente proporcionais - assim, com o aumento da pressão existe uma diminuição concomitante do volume do êmbolo gasoso, tal também se aplica às bolhas de nitrogénio nos vasos durante a administração. Uma aumento dez vezes maior de oxigénio dissolvido no plasma é observado a uma pressão de oxigénio de 2-2,5 ATA, desta forma a HBOT gera um gradiente favorável à difusão de oxigénio para os tecidos isquémicos(7,8,9)
- (b) *Hiperoxigenação* - Adicionalmente, a Lei de Henry, afirma que a solubilidade de um gás em um líquido, em temperatura constante, é diretamente proporcional à pressão parcial do gás acima do líquido. Assim, a OHB melhora absorção de oxigénio ao nível celular em condições de hipóxia relativa, uma vez que promove o aumento da pressão parcial de oxigénio e alcançando um aporte suficiente de oxigénio aos tecidos isquémicos de forma independente do transporte por hemoglobina. Geralmente, um tecido saudável em repouso, necessita de cerca de 60ml/L de oxigénio para manter a normalidade metabólica, sendo que tal é conseguido, sem contribuição da hemoglobina pressões de 3 ATA. (10)

Outros da OHB incluem vasoconstrição, sendo que num primeiro momento, esta contribui para a redução do edema. Destacando que esse fenómeno leva a uma hiperoxigenação

microcirculatória devido a: 1) a presença de oxigénio livre no plasma, progressando com mais facilidade por tecidos hipóxicos e/ou isquémicos onde a inflamação ou alterações na coagulação dificultam a chegada dos eritrócitos e, conseqüentemente, da oxigenação pela hemoglobina; 2) ocorre um aumento na flexibilidade dos próprios eritrócitos e uma redução na agregação plaquetária, promovendo assim uma oxigenação mais eficiente. Outros efeitos incluem neovasculogénese, migração e proliferação de fibroblastos, morte oxidativa por leucócitos, inibição de toxinas, sinergia antibiótica, redução da aderência leucocitária intravascular, peroxidação lipídica. (11)

A hiperoxigenação, já mencionada anteriormente, permite um normal funcionamento do do ciclo de Krebs, com uma produção adequada de ATP, evitando assim o metabolismo anaeróbio e resulta num aumento da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e de espécies reativas de nitrogénio (RNS). O stress oxidativo controlado resultante, promove uma série de modificações na transcrição de genes e estruturas celulares, bem como reparação de defeitos em organelos e estrutura de tecidos (12) Na verdade, as ROS e as RNS atuam como mediadores de sinalização em numerosas vias, resultando na síntese de vários fatores de crescimento, citocinas e hormonas: (11,13,14)

Aumento da síntese de fatores de crescimento: como Fator Estromal Derivado do Estroma-1 (SDF-1), Angiopietina, Fator de Crescimento Básico de Fibroblastos (bFGF), Fator de Crescimento Transformador Beta-1(TGF- β 1). Estes ocorrem através da ativação do Fator Induzível por Hipóxia-1 (HIF-1) e levam a neoangiogénese. Os Fatores Induzíveis por hipoxia, como o HIF-1, regulam a expressão de vários genes que participam nas respostas adaptativas à hipoxia, incluindo os que são essenciais para a angiogénese. Sob condições de hipoxemia, a subunidade alfa do HIF é estabilizada, levando à transativação de genes essenciais para a resposta adaptativa ao ambiente hipóxico, incluindo o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), Eritropietina (EPO) e outros fatores que contribuem para o processo de angiogénese. Por último, estes radicais livres ativam, através de vários mecanismos, o fator de crescimento de queratinócitos (KGF) e o fator de crescimento epidérmico (EGF), resultando na reepitelização da ferida.

Mobilização de células progenitoras da medula óssea: sendo influenciado pela EPO e outros mediadores induzidos pelo HIF, a medula óssea excreta células progenitoras para a corrente sanguínea. Estas células são direcionadas para os tecidos necessitados, orientadas por gradientes quimiotáticos produzidos por tecidos lesionados ou em hipoxemia.

Ativação de neutrófilos, β -actina e S-nitrosilação: Na resposta inflamatória há uma ativação de neutrófilos e posterior migração para os locais de lesão, mediado por alterações na citoarquitetura, entre as quais a β -actina, que facilita a sua mobilização. Também neste contexto, ocorre a S-nitrosilação, uma modificação pós-traducional, que influencia a atividade das β 2 integrinas, responsáveis, entre outras, pela adesão leucocitária ao endotélio. Assim, redução na função das β 2 integrinas, diminui a adesão excessiva dos neutrófilos ao endotélio, prevenindo a obstrução capilar e a perpetuação da resposta inflamatória, facilitando a restauração da perfusão.

Diminuição da síntese de quimiocinas por monócitos e mudanças no pré-condicionamento isquêmico: Em condições de hiperoxigenação há uma diminuição da produção de quimiocinas o que se traduz numa menor inflamação local. Do mesmo modo, as alterações do pré-condicionamento isquêmico incluem uma ativação da enzima heme oxigenase-1 (HO-1), que desempenha um papel fundamental no metabolismo do heme. Durante stress oxidativo a expressão de HO-1 é induzida gerando três produtos principais: biliverdina, ferro livre e monóxido de carbono que também contribuem para a regulação inflamatória local. Outros processos com o mesmo efeito que ocorrem no pré-condicionamento isquêmico são a regulação das Proteínas de Choque Térmico (HSPs) são chaperonas moleculares que evitam a acumulação de proteínas malformadas e protegem as células contra o stress celular. De todos estes eventos culmina uma diminuição da resposta inflamatória local e, por consequente, uma maior sobrevivência e regeneração tecidual.

Segurança / Efeitos Adversos

A OHB é predominantemente segura, mas existem preocupações quanto aos seus efeitos laterais, ainda assim, quando estes ocorrem, são na sua generalidade reversíveis. Estas reações adversas podem ser divididas de uma forma grosseira entre causados pelo aumento da pressão ou como resultado da hiperoxia. (15)

Ao examinar os impactos provocados pela pressão devemos ter em conta espaços de ar tanto fisiológicos como patológicos. Isso deve levar-nos a considerar o ouvido médio, os seios nasais, bolsas de ar nos dentes após um procedimento ou derivadas de cáries e anomalias anatómicas pulmonares.

O barotrauma do ouvido médio é um dos efeitos secundários mais comuns relatados como resultado desta terapia, podendo provocar desde hiperemia da membrana timpânica até a sua ruptura.(16) Dados relativos à sua incidência variam significativamente desde aproximadamente 2% até 84% em pacientes não intubados, subindo até 94% em pacientes intubados. (17,18) Esta discrepância na incidência pode potencialmente ser explicada pela variação nos critérios de definição de barotrauma do ouvido médio, incluindo a população de pacientes e as técnicas de pressurização utilizadas durante a terapia e variação da educação dos paciente sobre como equilibrar a pressão. (19) Um estudo que usou uma amostra mais significativa, apurou uma incidência de 43%, sendo que 84% correspondem a casos pouco graves e auto-limitados e não objetivou nenhum episódio de ruptura de membrana. (20) Sabemos que o uso de uma taxa de descompressão adequada desempenha um papel importante no risco de barotrauma do ouvido médio e que há um risco aumentado durante os tratamentos iniciais, mas não parece haver um aumento de incidência associado a tratamentos prolongados (21) Outros fatores identificados incluem intubação, infecção respiratória superior ativa, diabetes (presumivelmente devido a neuropatia) e um histórico de malignidade de cabeça e pescoço. (22)

Pensa-se que barotrauma dos seios paranasais é o segundo efeito adverso mais comum após o barotrauma do ouvido médio. Este é caracterizado por uma sensação de pressão, geralmente sentida sobre os seios frontais, resultando em barosinusite, ocorrendo comumente no contexto de infeções respiratórias superiores ou rinite alérgica, no entanto a sua incidência exata não está bem definida. (19, 21)

Consideremos o barotrauma dentário, em que a presença de bolsas de ar nas cavidades dentárias pode originar uma dor intensa. A sua incidência não está definida uma vez que a maioria dos estudos que avaliam este efeito secundário provém da medicina aeronáutica e da medicina subaquática, mas foi relatada em 0,26–2,8% dos passageiros de aeronaves e 9,2–21,6% dos mergulhadores civis. (19,23,24)

Por último, um importante, porém raro, cenário a considerar são os casos de barotrauma pulmonar. Este poderá ocorrer de acordo com a Lei de Boyle, uma vez que alterações de volume também podem ocorrer nos pulmões durante a terapia de oxigenação hiperbárica se for criado um sistema fechado. Não é expectável que tal ocorra em pulmões ditos normais e glote aberta, no entanto, existe um potencial para barotrauma pulmonar em pacientes com risco de *air trapping* durante a descompressão, como aqueles com asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD) ativa, obstrução de muco e doença pulmonar enfisematosa, podendo culminar em situações mais graves como pneumomediastino, pneumotórax ou embolia gasosa. (19)

Em adição a estes efeitos causados por pressão, outros resultantes do aumento da hiperoxigenação podem ocorrer. Ao aumentar a fração inspirada de oxigénio num ambiente pressurizado, obtém-se tensões de oxigénio arterial de mais de 2.000 mmHg e bem como, concentrações de oxigénio nos tecidos entre 200 e 400 mmHg, e possivelmente mais. (25) Concomitantemente há uma maior produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e, como abordado anteriormente, benefícios terapêuticos são atingidos através de *stress* oxidativo controlado, no entanto, quando esse limiar é ultrapassado, estamos sujeitos ao risco de intoxicação.

A consequência mais comum, ainda que rara, desse acontecimento é a toxicidade de oxigénio no sistema nervoso central, que se manifesta geralmente por convulsões. No entanto pode expressar-se sob a forma de como alterações visuais, zumbido, náuseas, espasmos musculares, ansiedade, confusão e tontura, podendo culminar em convulsões. (21) Estudos sugerem que a probabilidade é aproximadamente de 1 em cada 2.000 a 3.000 procedimentos e entre os fatores de risco identificados estão uma taxa de pressurização desadequada, acumulação de dióxido de carbono, hipoglicemia, tumores cerebrais entre outros. (26)

A toxicidade pulmonar do oxigénio, por sua vez, não é previsível para indicações eletivas comuns no entanto deve ser considerada em tratamento prolongados uma vez que a exposição, leva progressivamente a efeitos tóxicos à medida que a duração da exposição, tanto à fração inspirada de oxigénio (FiO₂) como à pressão parcial de oxigénio (pO₂) aumentam. Sintomas incluem manifestações exsudativas agudas (edema, hemorragia e destruição celular) e manifestações proliferativas subagudas (fibrose e hiperplasia) e resolvem rapidamente assim que a exposição é cessada. (21)

Posto isto, seria prudente avaliar os pacientes, procurando detectar possíveis condições que aumentem o risco de complicações antes de começar o tratamento com a HBO.

Porém, atualmente, ainda que seja uma terapia utilizada com relativa frequência na prática médica, os dados sobre complicações durante o tratamento são escassos, especialmente em casos de uso prolongado em comparação com sessões isoladas. Ademais, a generalidade destes efeitos foram objetivados em modelos animais, sendo pertinente conduzir estudos complementares para aferir o impacto concreto em pacientes.

Aplicação da Medicina Hiperbárica nas lesões desportivas

A lesão desportiva pode ser, de forma simplista, descrita como sendo uma lesão resultante da prática desportiva nas suas várias vertentes, desde o desporto recreativo até ao desporto profissional. O princípio básico do treino é que o corpo reage de uma forma previsível a uma determinada carga de treino, com uma adaptação específica dos tecidos. Se a carga de treino exceder a capacidade de adaptação dos tecidos, a lesão pode surgir.

Assumindo uma perfusão normal, os tecidos necessitam de 60 ml de oxigénio por litro para manter um metabolismo celular adequado em repouso (Leach & Treacher, 1998). Em situações de elevada demanda metabólica ou de comprometimento da entrega de oxigénio devido a danos vasculares, os níveis de oxigénio no sangue diminuem, enquanto a necessidade global de oxigénio aumenta. Sendo que, num ambiente normobárica, o tratamento com 100% de oxigénio resulta numa concentração máxima de cerca de 15 ml de O₂ dissolvido por litro de sangue, valor que pode ser insuficiente para suprir as exigências do organismo. A 3 ATA, o uso de 100% de oxigénio eleva esta concentração para aproximadamente 60 ml/L, providenciando oxigénio suficiente para satisfazer a maioria das necessidades tecidulares. (27)

A OHB tem sido sugerida como um meio de tratamento - primário ou adjuvante - pelos seus potenciais efeitos na recuperação acelerada de lesões, especialmente entre atletas profissionais e clubes com capacidade financeira substancial (16). De momento não há dados suficientes para que o uso de HBO em lesões desportivas constitua uma indicação clínica e os estudos realizados até à data não forneceram provas conclusivas que justifiquem o uso rotineiro da HBOT nestes casos. No entanto, muitos dos seus efeitos terapêuticos estudados poderão ser aplicados nestas lesões e possivelmente acelerar o processo de recuperação.

Essencialmente, a OHB opera através de mecanismos primários (diretos) e secundários (indiretos) como referido anteriormente. (17) A ação primária está associada à elevada pressão imposta e à hiperóxia, resultando num aumento da entrega e pressão parcial de oxigénio, que reduz a inflamação e promove respostas antimicrobianas a nível celular (-). Desta forma, ao normalizar os níveis de oxigénio em tecidos isquémicos ou hipóxicos, a HBOT restaura e potencia os processos metabólicos dependentes de oxigénio, tais como a atividade dos fibroblastos e osteoclastos, a acidose metabólica e a fagocitose. Assim, lesões musculoesqueléticas e outras patologias decorrentes da privação de oxigénio podem beneficiar diretamente da OHB, que oferece efeitos prolongados.

Lesões musculares

As lesões (exceto na cartilagem) seguem um padrão relativamente constante e organizado. De uma forma simplista este processo, que se inicia-se após a lesão, desencadeia um recrutamento e mobilização de células estaminais, que se diferenciam de acordo com o local e microambiente da lesão, dando continuação à reparação tecidual. Tipicamente, este processo de cicatrização é categorizado em três fases distintas: inflamatória, proliferativa e de remodelação, tendo o oxigénio um papel fundamental em cada uma delas.

Durante a **fase inflamatória** do processo de cicatrização, inclui a produção e libertação de citocinas inflamatórias, aumento da permeabilidade vascular, migração de neutrófilos e edema. No contexto da lesão, o consumo do mesmo pelas células afetada e pelos leucócitos à maior atividade da NAD(P)H oxidase (NOX). Ao mesmo tempo, o edema aumenta a distância de difusão do oxigénio, ao mesmo tempo que a vascularização comprometida ao redor do local da lesão reduz o fornecimento de oxigénio, levando a hipóxia. Durante a hipóxia, as espécies reativas de oxigénio (ROS) atuam como importantes moléculas sinalizadoras para a indução de várias respostas celulares (28)(-). Estas, além de promover a destruição de patógenos, atuam como segundos mensageiros, levando à ativação do fator nuclear-kappa B (NF-κB) e, consequentemente, à indução de diferentes mediadores para o recrutamento e ativação de neutrófilos, macrófagos e fibroblastos. (29) Entre esses mediadores, os fatores de crescimento e as citocinas, como TGF-β, VEGF e o fator de necrose tumoral-α (TNF-α), são importantes para o processo de cicatrização (30) (-). Outro importante mecanismo envolvido é a ativação do Fator Induzível por Hipoxia-1 (HIF-1). Este fator, como referido anteriormente, desencadeia a expressão de vários genes relacionados com a cicatrização, incluindo citocinas e fatores de crescimento que promovem a angiogénese, vasculogénese e o recrutamento de células inflamatórias. Resumindo, o equilíbrio delicado entre ROS, NF-κB e HIF-1 regula as fases inflamatória e proliferativa do processo de cicatrização.

Ainda que estes processos sejam promovidos pela hipóxia decorrente da lesão, não podem ser mantidos adequadamente, sem o devido aporte de oxigénio. Assim, a administração de oxigénio através da terapia de oxigénio hiperbárico (HBOT), sem aumentar a dilatação e permeabilidade vascular, pode, hipoteticamente, reduzir simultaneamente o edema e a hipoxia. Sob o efeito da HBOT, a transição de um estado inflamatório para um estado proliferativo é acelerada. Esta transição acelerada foi evidenciada pelo aumento do número de macrófagos M2 anti-inflamatórios, em comparação com os macrófagos M1 pró-inflamatórios, no estudo de Oyaizu et al. Demonstrou-se que a HBOT acelera a diferenciação dos macrófagos M1 migrados para macrófagos M2 na fase inicial do período de cicatrização. (31)(-)

Na **fase proliferativa** da reabilitação muscular após uma lesão envolve processos moleculares e celulares que visam a regeneração e reparação do tecido danificado. As células estaminais musculares, conhecidas como células satélite, são ativadas e proliferam-se, dando origem a mioblastos que se diferenciam e fundem para formar novas fibras musculares. Este processo é regulado por várias vias sinalizadoras, como IL-6/STAT3, Notch e Wnt/β-catenina. (32) A angiogénese, essencial para fornecer nutrientes e oxigénio ao tecido em reparação, é promovida pela via VEGF/VEGFR, enquanto o fator induzível por hipoxia (HIF-1α) regula a expressão de VEGF em resposta a baixos níveis de oxigénio. Os fibroblastos proliferam e sintetizam colagénio e outros componentes da matriz extracelular para fornecer suporte estrutural ao músculo regenerado. Vias como TGF-β/Smad e PDGF estimulam a proliferação de fibroblastos e a síntese de colagénio.

Além disso, a modulação imunológica desempenha um papel fundamental. A mudança do fenótipo dos macrófagos de pró-inflamatórios (M1) para anti-inflamatórios (M2) contribui para a resolução da inflamação e estimula a regeneração muscular. A interleucina-10 (IL-10) e o TGF-β promovem esta mudança para o fenótipo M2.

Estudos anteriores demonstraram que a terapia de oxigénio hiperbárico (HBOT) promove um maior número de células satélite proliferantes, diferenciadoras e em estado de quiescência, que serão reservadas para a próxima lesão. Uma das importantes conclusões do estudo de Oyaizu e colegas (31) é que a HBOT acelerou os processos de regeneração, incluindo a proliferação de células satélite (células estaminais residentes), melhorando a regeneração das fibras musculares e a força. Chaillou et al. mostraram que a atividade miogénica das células satélite pode ser comprometida num ambiente hipóxico (33). Macrófagos, neutrófilos e células satélite em músculos lesionados libertam interleucina-6 (IL-6); a IL-6 está envolvida na via IL-6/STAT3, que aumenta a expressão dos genes necessários para a proliferação de células satélite e diferenciação para linhagens de mioblastos. Um estudo sobre a HBOT em modelos animais mostrou uma ativação mais precoce da via IL-6/STAT3 em comparação com os seus pares no grupo de controlo (31).

Na **fase de remodelação**, o tecido é gradualmente substituído ao longo de muitas horas, utilizando o fornecimento de oxigénio dos vasos sanguíneos já incorporados na organização (exceto cartilagem) do sistema musculoesquelético. Nesta etapa, o oxigénio regula a função dos fibroblastos no local da ferida. A substituição progressiva do colagénio provisório (tipo III) para colagénio tipo I é mediada pela atividade dependente de ATP dos fibroblastos. As metaloproteinases da matriz (MMPs) e os inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMPs), libertados por macrófagos, células endoteliais e fibroblastos, num processo dependente de oxigénio, são também críticos para a renovação do colagénio. (34)(-) O oxigénio é também necessário nas etapas finais da síntese de colagénio, ativando a hidroxilação de prolina e lisina e atua como cofator na ligação cruzada do colagénio através de reações de oxidação e glicosilação. Estes eventos coordenados pelo oxigénio são importantes para garantir uma cicatrização adequada de facto, foi demonstrado que a hipoxia severa causa apoptose de fibroblastos do ligamento cruzado anterior (LCA) através da ativação do HIF-1 (35)(-).

Caso a lesão seja pequena, o tecido pode ser recuperado com uma organização quase perfeita, por outro lado, danos de maiores dimensões podem dar origem a cicatrizes (constituídas principalmente por colagénio) em vez de uma recuperação do tecido original. Consequentemente, este colagénio poderá tornar-se excessivamente rígido no caso da reparação muscular ineficaz, ou excessivamente laxo no caso da reparação ligamentar. A OHB pode representar uma estratégia para reverter este efeito, modulando as respostas sinalizadoras que compõem este processo, através de um eficiente fornecimento de oxigénio.

A oxigenoterapia hiperbárica (HBOT) pode potenciar o transporte ativo de antibióticos para dentro das células bacterianas, ao mesmo tempo que inibe a produção de toxinas bacterianas e aumenta a geração de espécies reativas de oxigénio (ROS), um mecanismo crucial para eliminar potenciais patógenos (36)(-). Portanto, a HBOT pode oferecer um benefício adicional a pacientes submetidos a cirurgias reconstrutivas do joelho, maximizando a eficácia dos antibióticos administrados e reduzindo o risco de infeções pós-operatórias. Neste contexto, Yamada et al. (37)(-) relataram uma taxa de infeção de zero por cento no grupo submetido à oxigenoterapia hiperbárica (HBOT), em comparação com 46% nos pacientes do grupo de controle ($P = 0,003$). Por outro lado, Millar et al. (38)(-) não encontraram diferenças estatisticamente significativas nas taxas de infeções agudas entre o grupo tratado com HBOT (22%) e o grupo de controlo (32%) na avaliação aos 14 dias. Resultados semelhantes foram observados na avaliação aos 12 meses para a incidência de infeções profundas (8% vs. 15%,

respetivamente).

Adicionalmente, Yamamoto et al. (39) mostraram também que a HBO promove a formação precoce de vasos sanguíneos e a cicatrização muscular após contusão experimental em ratos, promovendo a angiogénese através da produção de NO•. A HBO aumentou significativamente os níveis de NO₃⁻, VEGF e bFGF, e estabilizou o HIF1α em 1 dia. Além disso, a administração de um inibidor de ROS, a N-acetilcisteína (NAC), ou do inibidor de NOS (L-NAME) antes da HBO, suprimiu a angiogénese e a regeneração muscular. Um estudo de contusão muscular mostrou que uma única sessão de HBOT reduziu drasticamente a hipóxia e restaurou a oxigenação do tecido para níveis pré-lesão 3 horas após o final da sessão, mantendo-se elevada até 30 horas após a contusão. (31)

Assim, as lesões musculoesqueléticas e outras patologias resultantes da privação de oxigénio podem beneficiar diretamente da HBOT, proporcionando efeitos mais duradouros. O número crescente de estudos in vitro e em animais destaca a necessidade de orientação para futuras pesquisas que abordem as lacunas na literatura existente sobre o tema.

Lesões tendinosas e ligamentares

As lacerações de tendões e ligamentos são lesões comuns, frequentemente associadas a lesões traumáticas extrínsecas. No contexto desportivo, porém, estas lesões relacionam-se com mais frequência com movimentos rápidos de aceleração/desaceleração. (40) Os tendões são constituídos por 55-70% de água e a matriz extracelular é constituída principalmente por fibras de colagénio de tipo I alinhadas e quantidades menores de fibromodulina, decorina, elastina e biglicano. (41) Este tipo de tecidos são reparados através de um processo em que o defeito é preenchido com tecido fibroso e não através da regeneração de tecidos. Aquando a lesão aguda, a cicatrização inicia seguindo cronologicamente três fases: inflamação, proliferação e remodelação. Apesar de haver uma sobreposição entre elas, estas distinguem-se por mecanismos celulares e perfis de citocinas diferentes. (42)

Nesta fase inicial há a formação de um hematoma, a ativação de células inflamatórias e proliferação celular no local. Assim, as plaquetas e células do coágulo secretam, entre outros, o fator de crescimento transformador-β (TGF-β), do fator de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-I) e do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) originando inflamação local e levando ao recrutamento de neutrófilos e macrófagos que fagocitam o material necrótico. O TGF-β é responsável pelo controlo da atividade da proteinase, promovendo a síntese de colagénio e, eventualmente, o recrutamento de fibroblastos, que ocorre cerca de 2 dias após lesão aguda, dando início à fase proliferativa. Igualmente, o IGF-I estimula a produção de matriz extracelular e participa no recrutamento de fibroblastos. Por sua vez, PDGF aumenta a síntese de ADN e de proteínas e, conseqüentemente, a expressão de outros factores de crescimento que atuam sinergicamente para iniciar o processo de cicatrização (43)

A fase proliferativa é caracterizada pela expansão da MEC, aumento da celularidade e deposição de cicatriz fibrovascular pelos fibroblastos. Nesta etapa, a expressão de IGF-I e

TGF- β permanece elevada e a expressão do fator básico de crescimento dos fibroblastos (bFGF) é máxima com o objetivo de potenciar a angiogénese e a proliferação celular, a par com o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). A síntese de colagénio é um processo altamente dependente do oxigénio, o que explica a importância das acções angiogénicas sinérgicas do bFGF e do VEGF nesta fase da cicatrização em que ocorre formação de tecido fibroso com uma elevada proporção de colagénio de tipo III (44)

Durante a fase de remodelação, ocorre gradualmente uma diminuição da celularidade e um aumento de matriz fibrosa, observando-se uma grande diminuição nas concentrações de glicosaminoglicanos e um aumento da proporção de colagénio de tipo I. Eventualmente, as fibras de colagénio e os tenócitos alinham-se com a direcção da tensão para aumentar a resistência à tração do tendão reparado. Nesta fase há também um aumento da acção das collagenases que ajuda à reabsorção do colagénio de tipo III e à sua substituição por colagénio de tipo I, uma vez que este tem mais ligações cruzadas e maior resistência à tração. (45–) Após a lesão, este processo prolonga-se no tempo, contudo o novo tecido não tem as características biomecânicas, bioquímicas e estruturais naturais do tecido original. De notar que a maioria dos tendões e ligamentos vascularizados tem capacidade de cicatrizar espontaneamente e manter este processo de remodelação ao longo do tempo, no entanto, quando a rotura ocorre em locais avasculares, como por exemplo, a coifa dos rotadores ou ligamentos intra-articulares, esta capacidade está comprometida.(46)

A maior parte da investigação sobre a oxigenoterapia hiperbárica (OTH) e as lesões dos tendinosas e ligamentares encontra-se atualmente na fase pré-clínica. Quando administrada num modelo de tendinopatia em coelhos, a OTH melhorou significativamente a condição. A HBOT foi administrada a uma pressão de 2,5 atmosferas absolutas (ATA) durante 30 dias. Os resultados mostraram um aumento da concentração de hidroxiprolina, uma diminuição da infiltração de células mononucleares, da neoangiogénese e do alinhamento das fibras de colagénio. Para além disso, a capacidade de carga biomecânica do tendão aumentou 34,8% depois de receber OTHB, em comparação com o grupo que recebeu tratamento com ar normobárico. (47)

Estudos adicionais em ratos examinaram os efeitos da oxigenoterapia hiperbárica (HBO) na expressão dos genes do procolagénio, das metaloproteinases da matriz (MMPs) e do inibidor tecidual das metaloproteinases (TIMPs) em relação à cicatrização de rupturas dos ligamentos colaterais mediais (LCM) e dos ligamentos cruzados anteriores (LCA) em ratos. Em conclusão, a expressão do procolagénio tipo I em todos os grupos foi significativamente mais elevada após a utilização desta terapia do que no grupo de controlo. Para além disso, a expressão do gene do inibidor tecidual da metaloproteinase no grupo LCA foi consideravelmente mais elevada do que no grupo LCM, e o grupo LCM apresentou uma maior formação de tecido cicatricial macroscópico. Além disso, os resultados da reacção em cadeia da polimerase de transcrição reversa indicaram que, no contexto da rutura do LCA, esta terapia aumenta as actividades dos inibidores tecidulares das metaloproteinases, o que, por sua vez, promove a síntese de proteínas estruturais e inibe os processos degradativos. Estes resultados mostram que a terapia hiperbárica pode ser usada como terapia adjuvante à cirurgia para melhorar a qualidade da cicatrização e minimizar a duração da recuperação, mesmo quando a união física

do ligamento não foi alcançada apenas com o seu uso. (48)

Yeh et al, por outro lado, utilizaram a oxigenoterapia hiperbárica como terapia adjuvante após a reconstrução do LCA em coelhos. Os resultados experimentais indicaram que um número significativamente maior de fibras de Sharpey conectou a fibrocartilagem recém-formada ao enxerto no grupo submetido à oxigenoterapia hiperbárica, em comparação com o grupo de controlo. Além disso, aumentou a neovascularização, formação de osso trabecular e melhorou a incorporação da interface progressiva entre o enxerto de tensão e osso. A análise biomecânica revelou também uma força máxima de tração superior à do grupo de controlo. (49)

Ademais, um estudo que combinou o uso de oxigenoterapia hiperbárica e do fator de crescimento derivado de plaquetas-BB (PDGF-BB) em LCM, demonstrou também uma diminuição na proporção de colagénio tipo III/colagénio tipo I, apoiando a hipótese de que fibrilas de colagénio mecanicamente mais fortes são induzidas pela oxigenoterapia hiperbárica. (50)

Até há data, apenas três ensaios clínicos foram realizados em humanos para aferir a eficácia da OHB em lesões ligamentares, no entanto os seus resultados são inconclusivos, tanto por problemas metodológicos como por uso de amostras reduzidas.

Porém, um destes estudos observou que, às 72h da lesão, eram reconhecidos efeitos positivos pelo uso da OHB, incluindo diminuição da dor e volume de edema no joelho. Seis semanas após a lesão também apresentavam uma maior amplitude de movimento e melhoria na flexão máxima do joelho. (51)

Além disso, jogadores de râguebi profissionais e semiprofissionais com lesão de MCL grau II tratados com HBOT a 2,8 ATA, 1 hora por dia durante 5 dias, apresentaram menos dor ao caminhar e correr imediatamente após as sessões de HBOT e um tempo reduzido para retomar à competição, em comparação com o grupo de controlo. (52)

Fraturas

Ao contrário de outros tecidos, a maioria das lesões ósseas (fracturas) cicatriza sem a formação de tecido cicatricial, o que significa que o tecido é regenerado com as suas propriedades pré-existent, sendo o osso recém-formado eventualmente indistinguível do osso adjacente não lesionado. Contudo, há casos em que este processo de regeneração é prejudicado e pode originar consolidação tardia ou a não consolidação da fratura. (53) Em especial, o tratamento das fracturas de ossos longos é desafiante uma vez que o risco de complicações de consolidação (ou seja, não união, má união e união retardada) permanece relativamente elevado, sendo descrito uma taxa de complicações de 5–12% (54)

A reparação óssea ocorre principalmente por dois mecanismos, a remodelação direta em que ocorre formação mínima de calo ósseo, e a remodelação indireta com formação de calo

através de uma combinação entre ossificação intramembranosa e endocondral, sendo a última mais prevalente na consolidação de fraturas. De notar que no primeiro caso, é necessária uma fixação rígida da lesão uma vez que pode ocorrer na ausência completa de movimento, enquanto que na remodelação indireta, ou secundária, beneficia de mobilização relativa para a formação de calo ósseo. (55) Como observado nos outros tipos de lesões abordados anteriormente, o processo é constituído por três fases que se sobrepõem entre si, inflamação, renovação e remodelação

Após a lesão inicia-se a fase inflamatória dando início a uma rede intrincada de sinais pró-inflamatórios e fatores de crescimento, havendo um aumento significativo de várias moléculas inflamatórias como o fator de necrose tumoral- α (TNF α) e a interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-11 e IL-18. Ocorre também recrutamento celular de os neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) e os macrófagos. (56) Como consequência das lesões vasculares há uma indução da plaquetas produção de fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento transformador-b1 (TGF-b1), outros factores são também libertados pelos macrófagos recrutados, formando o hematoma inicial. Adicionalmente, os danos da vasculatura e medula óssea facilitam o influxo de células estaminais mesenquimais (MSC) primitivas para o local da fratura que mais tarde, durante a fase de renovação, sofrem diferenciação. A característica mais importante desta fase é a ausência de mediadores inflamatórios e é durante este período que ocorre a diferenciação dos osteoblastos para dar início à ossificação intramembranosa localmente, tal ocorre cerca de 7-10 dias após o evento agudo. A formação de osso endocondral é induzida pela sinalização através de BMPs, TGF-2 e -3 no calo cartilaginoso. No final desta fase, a cartilagem formada calcifica-se e é substituída por osso tecido. (57)

A remodelação após a reparação de uma fratura implica a substituição do novo osso esponjoso por osso lamelar, controlado pelo equilíbrio entre os osteoblastos (formação de osso) e osteoclastos (reabsorção óssea) recém diferenciados. A osteopontina medeia a ancoragem dos osteoclastos à matriz óssea para reabsorção durante a remodelação.¹⁸ Em geral, a fase de remodelação ocorre gradualmente em resposta à carga mecânica e pode durar até vários anos. Além disso, sugere-se que a hormona do crescimento e a hormona paratiroide são também os principais intervenientes nesta fase, contribuindo para o aumento da velocidade de cicatrização e para o fortalecimento do calo da fratura. (58)

Foi observado em culturas celulares e monócitos de sangue periférico humano, o efeito da oxigenoterapia hiperbárica na atividade osteoclástica. Esta diminuiu significativamente a formação de osteoclastos e a reabsorção óssea induzidas pelo ligando do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL), um regulador central do metabolismo ósseo. A ação supressora da oxigenoterapia hiperbárica foi mediada, pelo menos em parte, pela inibição da expressão do mRNA e proteína do fator induzido por hipóxia 1-alfa (HIF-1 α) e pela redução da expressão do fator nuclear de células T ativadas citoplasmáticas 1 (NFATc1) e da proteína transmembranar específica de células dendríticas (Dc-STAMP), ambos envolvidos na diferenciação e desenvolvimento dos osteoclastos. (59)

Noutro estudo objetivou-se que a oxigenoterapia hiperbárica ajudou a proliferar osteoblastos em repouso após 3 dias de tratamento, aumentando significativamente a expressão de mRNA

do fator de crescimento de fibroblastos (FGF)-2 e os níveis de proteínas que regulam a sobrevivência, proliferação e diferenciação de osteoblastos. Em ratos, foi estudado o efeito da oxigenoterapia hiperbárica na via de sinalização de JNK induzida por stress. Nesse sentido induziu-se a inflamação através da administração de IL-1 β , que levou ao aumento da expressão de JNK e c-Jun. Mais tarde conclui-se que tanto o tratamento com um inibidor seletivo de JNK, como a terapia com oxigenoterapia hiperbárica reduziram essa expressão, realçando a capacidade de regulação desta técnica. (60)

Igualmente, num modelo animal de cicatrização óssea com coelhos, a oxigenoterapia hiperbárica aumentou a expressão de fatores de transcrição essencial para a diferenciação de osteoblastos e maturação de condrócitos. Consequentemente, o tratamento com oxigenoterapia hiperbárica resultou na diferenciação osteogénica de células estaminais mesenquimais, conforme documentado por métodos de coloração específicos. Além disso, a oxigenoterapia hiperbárica reduziu a expressão de glicogénio sintetase quinase-3 (GSK-3 β), cuja superexpressão causa perda de massa óssea. Adicionalmente, a oxigenoterapia hiperbárica aumentou a atividade da fosfatase alcalina e a deposição de cálcio. (61)

Atesalp et al. trataram dois dos seus pacientes com reinfeção após o tratamento de uma não-união infetada ter sido gerida com sucesso com OHB. No estudo conduzido por Atesalp et al. (1998), avaliou-se a eficácia desta terapia no tratamento de pseudoartrose infetada da tíbia. No grupo tratado com HBO, verificou-se uma resolução completa da infeção em todos os pacientes, com consolidação óssea bem-sucedida em 87,5% dos casos. Por outro lado, no grupo de controlo, apenas 50% dos pacientes tiveram resolução completa da infeção, e a taxa de consolidação óssea foi significativamente menor. Os pacientes tratados com HBOT também apresentaram uma recuperação funcional mais rápida e uma redução na necessidade de múltiplas intervenções cirúrgicas.(62)

Rollo et al. demonstraram a eficácia da OHB (20 sessões de OTH ao longo de aproximadamente 20 dias em 4 semanas) no tratamento da osteomielite pós-traumática do fémur e da tíbia. A taxa de resolução completa da osteomielite foi de 89,36%, sem recorrências durante um acompanhamento médio de 24 meses. Além disso, a HBOT facilitou a remoção dos fixadores externos após a resolução da infeção e melhorou significativamente a função musculoesquelética, mostrando que esta terapia pode ser usada como um acelerador uma vez que permite uma cicatrização mais rápida do osso regenerado, traduzido neste tudo com a remoção do fixador externo. (63).

Um outro estudo recente que incidiu principalmente em animais [51] mostrou como o HBO melhorou a estrutura óssea. De acordo com os resultados, o oxigénio hiperbárico moderado (a 1,3 ATA e 40% de oxigénio) pode ser capaz de prevenir a perda óssea de osso cortical e trabecular, inibindo os osteoclastos e promovendo a formação óssea, enquanto reduz a produção de esclerostina. A esclerostina derivada dos osteócitos é um regulador negativo do desenvolvimento ósseo que impede a produção de osso novo (64).

A terapia ultra-precoce com HBO após laminectomia e transecção da medula espinal (HBO incorporada 3 h após a lesão) melhorou a massa óssea e impediu a reabsorção óssea em ratos, aumentando a síntese de péptidos relacionados com o gene da calcitonina, promovendo assim

a formação de osso femoral. Estes resultados são relatados em experiências realizadas por Liu et al. Os resultados foram o aumento da flexibilidade e da dureza do osso. (65,66)

Assim podemos concluir que os benefícios da OHB na preservação da estrutura óssea e na prevenção da osteoporose e das fracturas foram apoiados por investigações recentes.

Performance psicomotora

A sincronização da atividade motora com processos sensoriais ou cognitivos é conhecida como desempenho psicomotor. Este está ligado a uma capacidade subjacente de responder a estímulos ambientais e desenvolve-se através da aprendizagem e da experiência numa variedade de atividades motoras coordenadas que são reações adequadas à informação sensorial percebida por determinado indivíduo. (67) O desempenho psicomotor humano é influenciado por processos neurocognitivos, controlo motor, regulação do movimento voluntário e eficiência da função sensorial (68)

A manutenção do metabolismo muscular e cerebral, bem como a produção de energia celular pelos neurónios e pelas células gliais, exigem grandes quantidades de oxigénio e são consideravelmente afetadas pela hipóxia. O esforço físico intenso provoca hipoxia devido ao elevado consumo de oxigénio pelos órgãos e tecidos em funcionamento. Tal, induz a via glicolítica anaeróbia, provocando a acumulação de ácido láctico. A hipoxia induzida pelo esforço pode levar a processos adversos como a síndrome de sobre-treino (particularmente observada em atletas de alto rendimento), lesões e possivelmente doenças.(68,69) Uma vez que os tecidos e órgãos humanos têm uma baixa tolerância à hipoxia e uma elevada dependência de um fornecimento adequado de oxigénio para o seu sistema de energia aeróbica, a indução de hiperoxia no corpo humano pode aumentar o trabalho muscular, a resistência, a coordenação e a potência máxima. Por conseguinte, a HBO é utilizada como uma intervenção útil para aumentar os benefícios do treino desportivo, evitar o cansaço induzido pelo exercício e acelerar o processo de recuperação após lesões desportivas. (69-72)

Sabemos que a OHB, por hiperoxia, induz a formação de trifosfato de adenosina (ATP) , um composto orgânico que fornece energia para muitos processos nas células vivas e que aumento do fornecimento de oxigénio a nível cerebral facilita as funções cognitivas e melhora a capacidade do atleta para tomar decisões em fracções de segundo. (69,73) A HBO demonstrou também efeitos benéficos no metabolismo ósseo, levando a um aumento da flexibilidade e da dureza dos ossos, aumento da capacidade oxidativa dos músculos esqueléticos e melhoria da função cardiopulmonar. As potenciais implicações terapêuticas da HBO para efetuar alterações no desempenho psicomotor humano são multidimensionais.

Estudos recentes demonstraram que a HBO pode melhorar a **função motora na aptidão aeróbica**, através da medição da capacidade máxima de oxigénio (VO2 max), uma vez que o desempenho físico (principalmente de resistência aeróbia) é altamente influenciado pelo VO2 max, e a absorção máxima de oxigénio está diretamente correlacionada com a capacidade oxidativa das fibras musculares. (74,76) De acordo com os resultados, a exposição ao oxigénio hiperbárico pode aumentar o VO2 max em 10% ou mais, sendo que os exercícios de baixa

intensidade e puramente aeróbicos (até 85% da frequência cardíaca máxima) parecem beneficiar mais com a HBO (74,75). A hiperóxia intermitente pode também induzir adaptações nas mitocôndrias sem exposição a um ambiente hipóxico prejudicial por aumento da atividade das enzimas oxidativas nas mitocôndrias e, conseqüentemente, aumento o metabolismo oxidativo nos músculos esqueléticos. Tal observa-se particularmente as vias do ciclo mitocondrial do ácido tricarboxílico (TCA). (4,77)

As pesquisas de Matsumoto et al. mostraram que a HBO moderada (1,25 ATA, 36% O₂) melhorou o metabolismo oxidativo nos músculos através do aumento dos níveis de oxigênio nos tecidos, fluxo sanguíneo e aumentou a atividade da succinato desidrogenase (SDH). Nesta experiência, o treino diário de corrida combinado com uma exposição diária de 12 horas à HBO durante oito semanas provocou uma mudança de tipo nas fibras musculares do tipo IIA pouco oxidativo para o tipo I altamente oxidativo. (78) Estas descobertas apoiam a teoria de que o efeito da OHB na atividade enzimática no tecido muscular atua como um fator desencadeante para causar alterações estruturais nas fibras musculares. Outros estudos em animais chegaram a esta mesma conclusão, tornando forte a convicção de que exposição hiperbárica com elevada concentração de oxigênio melhora a sua capacidade oxidativa, o seu metabolismo e a sua capacidade de funcionamento nos músculos esqueléticos. (79-82)

Igualmente, o impacto positivo da OHB na **força muscular** durante uma contração máxima sustentada foi verificado pela investigação. A produção de força muscular é o resultado de vários sistemas de função motora: entrada neural inicia a contração muscular, a taxa e a amplitude da produção de força são determinadas pelas propriedades das fibras musculares [14, 23]. O estudo de Stewart et al. envolveu 37 indivíduos que completaram uma atividade isométrica simples utilizando um dinamômetro durante uma sessão de HBO a 2,5 ATA. Uma semana mais tarde repetiu-se o protocolo com a utilização de ar normobárico. De acordo com os resultados, a força gerada para a primeira e segunda repetições, bem como para todo o esforço de um minuto durante a sessão de OHB, aumentou significativamente. (83)

Com o mesmo objetivo, Shimoda et al. (84) examinaram os efeitos da HBO na **força muscular e na exaustão**. Neste estudo realizaram um teste de fadiga de 50 flexões plantares isométricas unilaterais máximas, a ativação voluntária e as propriedades contráteis do twitch foram avaliadas com estímulos do nervo tibial cutâneo antes e depois dos exercícios. Sendo que o grupo submetido a OHB apresentou uma menor diminuição de força ao longo do exercício, sem alteração de função. Estes resultados implicam que a OHB suprime o desenvolvimento do cansaço muscular, o que ajuda na criação de força ao longo do tempo. A HBO parece ser capaz de abrandar o ritmo a que os músculos ficam fatigados durante os exercícios isométricos. Ao regular a atividade das enzimas antioxidantes, a OHB pode contrariar os efeitos negativos da distensão no músculo esquelético, ajudar na recuperação muscular pós-isquêmica e manter a capacidade de contração dos músculos.

Relativamente ao impacto desta terapia sobre a **função cardíaca** há também relatos positivos, destacando-se os seguintes. Um estudo concluiu que a administração de OHB repetida (60 sessões diárias a 2,0 ATA) melhorou a função sistólica do ventrículo esquerdo e direito dos participantes e o desempenho cardíaco, em indivíduos saudáveis (85) Um outro estudo em ratos com pré-diabetes, o tratamento com HBO diminuiu a gravidade da insuficiência cardíaca ao reduzir o stress oxidativo, a inflamação, a apoptose, o mau funcionamento das mitocôndrias e os défices metabólicos e autofágicos. (86)

Na investigação de Wunderlich et al. (87) foram monitorizadas as alterações na função diastólica do miocárdio e a dilatação mediada pelo fluxo (DMF) em participantes humanos saudáveis jovens e idosos, antes e depois da exposição à HBO. Conclui-se que em ambos os grupos houve uma diminuição da DMF, no entanto esta foi mais evidente nos indivíduos com idade superior, possivelmente devido à redução de *compliance* vascular pré-existente. Por outro lado, a bradicardia induzida pela hiperóxia, originou efeitos mais significativos nos indivíduos jovens provocando uma melhoria da função diastólica nestes participantes. Outros estudos mostraram que a combinação de sessões intermitentes de sessões intermitentes de OHB com exercícios num programa de treino físico tem efeitos benéficos na aptidão cardiorrespiratória, em comparação com o treino físico sem suporte adicional de oxigénio (88). Por último, de notar que foi demonstrado que o tratamento com moderado com OHB pode parar o declínio da função cardíaca relacionado com a idade. (89,90)

Visando os possíveis efeitos da oxigenoterapia hiperbárica nas **funções neurocognitivas** e aplicabilidade em atletas, sabe-se que nos seres humanos, o cérebro utiliza 20% de todo o oxigénio disponível e 25% de toda a glicose disponível (89). Da mesma forma, a investigação indica que as alterações na reatividade do oxigénio podem estar relacionadas com o declínio da função cognitiva (90-94). Por sua vez, a OHB aumenta o fluxo sanguíneo cerebral regional, culminando em alterações cognitivas na memória, atenção, funcionamento executivo e velocidade de processamento da informação (93) Em virtude da vasoconstrição hiperóxica, esta técnica poderá indiretamente induzir a reparação de vasos sanguíneos, melhorar a microcirculação e permitir a regeneração de axónios. (94)

Neste contexto, Rosario et al. realizou um estudo em que submeteu doentes que sofreram um AVC isquémico a 40 sessões de OHB a 2,0 ATA com 100% de oxigénio. Após terapia, os pacientes apresentaram melhorias nas capacidades cognitivas e físicas, para além de melhor qualidade de vida e sono. (95) Um outro estudo conclui que após apenas 15 sessões de HBO a 2,5 ATA, havia diminuição nos tempos de reação e que este efeito se manteve durante 21 dias após a terapia, com apenas um ligeiro declínio ao longo do tempo. (96) Foram também registadas alterações de biomarcadores de inflamação e cicatrização neuronal em pacientes após OHB (95) ademais, outros estudos concluíram que esta técnica tem um efeito positivo na neuroplasticidade. (97,98).

Conclusão

Considerando a segurança e os potenciais benefícios da oxigenoterapia hiperbárica, é plausível admitir que mais atenção deveria ser dada a este tópico. Em vários estudos, a localização da lesão pareceu influenciar a eficácia do tratamento sendo que, após exposição, áreas de perfusão reduzida como as junções músculo-tendinosas e ligamentos parecem ter maior benefício.

A OHB actua de múltiplas formas para melhorar o processo de cicatrização e tanto os mecanismos primários como os secundários estão associados aos seus efeitos terapêuticos vantajosos. Durante o processo de regeneração após lesão, tanto os processos dependentes

de hipóxia como os dependentes de oxigénio são essenciais para obter um processo de cicatrização bem sucedida, assim sessões intermitentes de OHB favorecem um período de elevados níveis de oxigénio seguidos de períodos de hipóxia relativa assegurando que todas as fases da cicatrização ocorrem adequadamente. Os efeitos terapêuticos primários contemplam diminuição de embolos gasosos por aumento da pressão e o aumento da pressão parcial de oxigénio, independente do transporte por hemoglobina. Secundariamente, induzem o aumento da síntese de fatores de crescimento, mobilização de células progenitoras da medula óssea, ativação de neutrófilos, β -actina e S-nitrosilação, diminuição da síntese de quimiocinas por monócitos e mudanças no pré-condicionamento isquémico, resultando numa diminuição da inflamação patológica e edema, atenuação dos efeitos da lesão de isquemia/reperfusão, aumento da produção e a deposição de colagénio e ainda estimulação da neovascularização e neoangiogénese.

A eficácia da OHB justifica a sua utilização como tratamento adjuvante em várias patologias, nomeadamente embolia gasosa, doença de descompressão, cicatrização de feridas, infeções entre outras. No contexto desportivo, esta terapia é utilizada, não só como técnica de recuperação de variadas lesões, como também é uma técnica de recuperação passiva pós esforço e possivelmente melhora da *performance*, no entanto, os estudos sobre a sua real aplicabilidade em lesões desportivas são ainda incipientes. Existem vários entraves ao estabelecimento de indicações precisas, sistematizadas e baseadas na evidência científica, havendo não só uma grande heterogeneidade da qualidade dos estudos publicados, como também uma grande variedade dos parâmetros de tratamento, seja relativamente à pressão utilizada, ao número e duração das sessões a que é submetido o doente e no intervalo de tempo em que estas são aplicadas.

Com base nos conhecimentos atuais, a OHB tem um grande potencial para ser utilizada no tratamento de lesões desportivas como forma de reduzir o tempo de recuperação, a taxa de complicações e promover uma melhoria do funcionamento psicomotor. Contudo, condições ideais de tratamento, tais como a frequência e a duração das sessões/tratamento e a pressão adequada de exposição, ainda não foram estabelecidas e apesar da utilização generalizada da OHB entre os atletas, há necessidade de amostras maiores, ensaios clínicos randomizados, controlados em modelos humanos e animais. Globalmente, a OHB é uma modalidade promissora de tratamento adjuvante, sendo necessário mais investigação e da otimização dos protocolos que visem a utilização desta terapia associada ao contexto desportivo.

Bibliografia

1. Kindwall, E. P., & Whelan, H. T. (eds.) (2019). *Hyperbaric Oxygen Therapy Indications*. 15th ed. North Palm Beach, FL: Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS).
2. Ortega MA, Fraile-Martinez O, García-Montero C, Callejón-Peláez E, Sáez MA, Álvarez-Mon MA, García-Honduvilla N, Monserrat J, Álvarez-Mon M, Bujan J, Canals ML. A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Aug 24;57(9):864. doi: 10.3390/medicina57090864. PMID: 34577787; PMCID: PMC8465921.
3. Hyperbaric Oxygen Therapy: Overview, Hyperbaric Physics and Physiology, Contraindications. Retrieved November 3, 2022. <https://emedicine.medscape.com/article/1464149-overview>
4. Schottlender N, Gottfried I, Ashery U. Hyperbaric Oxygen Treatment: Effects on Mitochondrial Function and Oxidative Stress. *Biomolecules*. 2021 Dec 3;11(12):1827. doi: 10.3390/biom11121827. PMID: 34944468; PMCID: PMC8699286.
5. De Wolde SD, Hulskes RH, Weenink RP, Hollmann MW, Van Hulst RA. The Effects of Hyperbaric Oxygenation on Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis. *Biomolecules*. 2021 Aug 14;11(8):1210. doi: 10.3390/biom11081210. PMID: 34439876; PMCID: PMC8394403.
6. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med*. 2017 Mar;47(1):24-32. doi: 10.28920/dhm47.1.24-32. Erratum in: *Diving Hyperb Med*. 2017 Jun;47(2):131-132. PMID: 28357821; PMCID: PMC6147240.
7. Heyboer M 3rd, Sharma D, Santiago W, McCulloch N. Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2017 Jun 1;6(6):210-224. doi: 10.1089/wound.2016.0718. PMID: 28616361; PMCID: PMC5467109.
8. Edsell ME, Kirk-Bayley J. Hyperbaric oxygen therapy for arterial gas embolism. *Br J Anaesth*. 2009 Aug;103(2):306; author reply 306-7. doi: 10.1093/bja/aep186. PMID: 19596762.
9. Jeyaraman M, Sami A, Nallakumarasamy A, Jeyaraman N, Jain VK. Hyperbaric Oxygen Therapy in Orthopaedics: An Adjunct Therapy with an Emerging Role. *Indian J Orthop*. 2023 Feb 9;57(5):748-761. doi: 10.1007/s43465-023-00837-2. PMID: 37128570; PMCID: PMC10147865.
10. Pittman RN. Regulation of Tissue Oxygenation. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2011. PMID: 21634070.
11. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Jan;127 Suppl 1(Suppl 1):131S-141S. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181f8e2bf. PMID: 21200283; PMCID: PMC3058327.
12. Pasparakis M. IKK/NF-kappaB signaling in intestinal epithelial cells controls immune homeostasis in the gut. *Mucosal Immunol*. 2008 Nov;1 Suppl 1:S54-7. doi: 10.1038/mi.2008.53. PMID: 19079232.
13. Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1245049. doi: 10.1155/2016/1245049. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27478531; PMCID: PMC4960346.
14. Checa J, Aran JM. Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes. *J Inflamm Res*. 2020 Dec 2;13:1057-1073. doi: 10.2147/JIR.S275595. PMID: 33293849; PMCID: PMC7719303.
15. Moghadam N, Hieda M, Ramey L, Levine BD, Guilliod R. Hyperbaric Oxygen Therapy in Sports Musculoskeletal Injuries. *Med Sci Sports Exerc*. 2020 Jun;52(6):1420-1426. doi: 10.1249/MSS.0000000000002257. PMID: 31876671.
16. Choudhury R. Hypoxia and hyperbaric oxygen therapy: a review. *Int J Gen Med*. 2018 Nov 20;11:431-442. doi: 10.2147/IJGM.S172460. PMID: 30538529; PMCID: PMC6251354.
17. Heyboer M 3rd, Sharma D, Santiago W, McCulloch N. Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2017 Jun 1;6(6):210-224. doi: 10.1089/wound.2016.0718. PMID: 28616361; PMCID: PMC5467109.
18. Camporesi EM. Side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med*. 2014 May-Jun;41(3):253-7. PMID: 24984321.
19. Heyboer M 3rd. Hyperbaric Oxygen Therapy Side Effects - Where Do We Stand? *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2018 Feb 5;8(1-3):2-3. doi: 10.1016/j.jccw.2018.01.005. PMID: 30276115; PMCID: PMC6161636.
20. Heyboer M 3rd, Wojcik SM, Grant WD, Chambers P, Jennings S, Adcock P. Middle ear barotrauma in hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med*. 2014 Sep-Oct;41(5):393-7. PMID: 25558548.
21. Heyboer M 3rd, Sharma D, Santiago W, McCulloch N. Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2017 Jun 1;6(6):210-224. doi: 10.1089/wound.2016.0718. PMID: 28616361; PMCID: PMC5467109.

22. Presswood G, Zamboni WA, Stephenson LL, Santos PM. Effect of artificial airway on ear complications from hyperbaric oxygen. *Laryngoscope*. 1994 Nov;104(11 Pt 1):1383-4. doi: 10.1288/00005537-199411000-00011. PMID: 7968168.
23. Stoetzer M, Kuehlhorn C, Ruecker M, Ziebolz D, Gellrich NC, von See C. Pathophysiology of barodontalgia: a case report and review of the literature. *Case Rep Dent*. 2012;2012:453415. doi: 10.1155/2012/453415. Epub 2012 Dec 3. PMID: 23243520; PMCID: PMC3518957.
24. Zadik Y, Drucker S. Diving dentistry: a review of the dental implications of scuba diving. *Aust Dent J*. 2011 Sep;56(3):265-71. doi: 10.1111/j.1834-7819.2011.01340.x. Epub 2011 Jul 10. PMID: 21884141.
25. Kirby JP, Snyder J, Schuerer DJE, Peters JS, Bochicchio GV. Essentials of Hyperbaric Oxygen Therapy: 2019 Review. *Mo Med*. 2019 May-Jun;116(3):176-179. PMID: 31527935; PMCID: PMC6690283.
26. Heyboer M 3rd, Jennings S, Grant WD, Ojevwe C, Byrne J, Wojcik SM. Seizure incidence by treatment pressure in patients undergoing hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med*. 2014 Sep-Oct;41(5):379-85. PMID: 25558546.
27. Choudhury R. Hypoxia and hyperbaric oxygen therapy: a review. *Int J Gen Med*. 2018 Nov 20;11:431-442. doi: 10.2147/IJGM.S172460. PMID: 30538529; PMCID: PMC6251354.
28. McGarry T, Biniecka M, Veale DJ, Fearon U. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2018 Sep;125:15-24. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.042. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29601945.
29. Sen CK, Roy S. Redox signals in wound healing. *Biochim Biophys Acta*. 2008 Nov;1780(11):1348-61. doi: 10.1016/j.bbagen.2008.01.006. Epub 2008 Jan 18. PMID: 18249195; PMCID: PMC2574682.
30. Fosen KM, Thom SR. Hyperbaric oxygen, vasculogenic stem cells, and wound healing. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Oct 10;21(11):1634-47. doi: 10.1089/ars.2014.5940. Epub 2014 May 19. PMID: 24730726; PMCID: PMC4175035.
31. Oyaizu T, Enomoto M, Yamamoto N, Tsuji K, Horie M, Muneta T, Sekiya I, Okawa A, Yagishita K. Hyperbaric oxygen reduces inflammation, oxygenates injured muscle, and regenerates skeletal muscle via macrophage and satellite cell activation. *Sci Rep*. 2018 Jan 22;8(1):1288. doi: 10.1038/s41598-018-19670-x. PMID: 29358697; PMCID: PMC5778072.
32. Horie M, Enomoto M, Shimoda M, Okawa A, Miyakawa S, Yagishita K. Enhancement of satellite cell differentiation and functional recovery in injured skeletal muscle by hyperbaric oxygen treatment. *J Appl Physiol* (1985). 2014 Jan 15;116(2):149-55. doi: 10.1152/japplphysiol.00235.2013. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24336879.
33. Chaillou T, Lanner JT. Regulation of myogenesis and skeletal muscle regeneration: effects of oxygen levels on satellite cell activity. *FASEB J*. 2016 Dec;30(12):3929-3941. doi: 10.1096/fj.201600757R. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27601440.
34. Kimmel HM, Grant A, Ditata J. The Presence of Oxygen in Wound Healing. *Wounds*. 2016 Aug;28(8):264-70. PMID: 27560469.
35. Sha Y, Yang L, Lv Y. MGF E peptide improves anterior cruciate ligament repair by inhibiting hypoxia-induced cell apoptosis and accelerating angiogenesis. *J Cell Physiol*. 2019 Jun;234(6):8846-8861. doi: 10.1002/jcp.27546. Epub 2018 Oct 14. PMID: 30317597.
36. Memar MY, Yekani M, Alizadeh N, Baghi HB. Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomed Pharmacother*. 2019 Jan;109:440-447. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.142. Epub 2018 Nov 3. PMID: 30399579.
37. Lin SS, Ueng SW, Niu CC, Yuan LJ, Yang CY, Chen WJ, Lee MS, Chen JK. Effects of hyperbaric oxygen on the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Feb 25;15:56. doi: 10.1186/1471-2474-15-56. PMID: 24568330; PMCID: PMC3938030.
38. Levett D, Bennett MH, Millar I. Adjunctive hyperbaric oxygen for necrotizing fasciitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 15;1(1):CD007937. doi: 10.1002/14651858.CD007937.pub2. PMID: 25879088; PMCID: PMC6516968.
39. Yamamoto N, Oyaizu T, Enomoto M, Horie M, Yuasa M, Okawa A, Yagishita K. VEGF and bFGF induction by nitric oxide is associated with hyperbaric oxygen-induced angiogenesis and muscle regeneration. *Sci Rep*. 2020 Feb 17;10(1):2744. doi: 10.1038/s41598-020-59615-x. PMID: 32066777; PMCID: PMC7026099.
40. Cottrell, Jessica A et al. "The Biology of Bone and Ligament Healing." *Foot and ankle clinics* vol. 21,4 (2016): 739-761. doi:10.1016/j.fcl.2016.07.017
41. Aparecida de Aro, Andrea et al. "Biochemical and anisotropical properties of tendons." *Micron* (Oxford, England : 1993) vol. 43,2-3 (2012): 205-14. doi:10.1016/j.micron.2011.07.015
42. Thomopoulos, Stavros et al. "Mechanisms of tendon injury and repair." *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* vol. 33,6 (2015): 832-9. doi:10.1002/jor.22806

43. Yang, Guang et al. "Tendon and ligament regeneration and repair: clinical relevance and developmental paradigm." *Birth defects research. Part C, Embryo today : reviews* vol. 99,3 (2013): 203-222. doi:10.1002/bdrc.21041
44. Leong, Natalie L et al. "Tendon and Ligament Healing and Current Approaches to Tendon and Ligament Regeneration." *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* vol. 38,1 (2020): 7-12. doi:10.1002/jor.24475
45. Hope, Matthew, and Terry S Saxby. "Tendon healing." *Foot and ankle clinics* vol. 12,4 (2007): 553-67, v. doi:10.1016/j.fcl.2007.07.003
46. -Carpenter, J E et al. "Rotator cuff defect healing: a biomechanical and histologic analysis in an animal model." *Journal of shoulder and elbow surgery* vol. 7,6 (1998): 599-605. doi:10.1016/s1058-2746(98)90007-6
47. Hsu, Robert Wen-Wei et al. "Effect of hyperbaric oxygen therapy on patellar tendinopathy in a rabbit model." *The Journal of trauma* vol. 57,5 (2004): 1060-4. doi:10.1097/01.ta.0000149247.63934.12
48. Takeyama, Noriyuki et al. "Effects of hyperbaric oxygen on gene expressions of procollagen, matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in injured medial collateral ligament and anterior cruciate ligament." *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* vol. 15,4 (2007): 443-52. doi:10.1007/s00167-006-0241-4
49. Yeh, Wen-Ling et al. "Effects of hyperbaric oxygen treatment on tendon graft and tendon-bone integration in bone tunnel: biochemical and histological analysis in rabbits." *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* vol. 25,5 (2007): 636-45. doi:10.1002/jor.20360
50. Chan, Y S et al. "Effects of hyperbaric oxygen and platelet derived growth factor on medial collateral ligament fibroblasts." *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc* vol. 34,3 (2007): 181-90.
51. Soolsma, S. J. (1996). *The effect of intermittent hyperbaric oxygen on short term recovery from grade II medial collateral ligament injuries* (University of British Columbia). <https://open.library.ubc.ca/collections/ubctheses/831/items/1.0077081>
52. Yagishita, Kazuyoshi et al. "Effects of hyperbaric oxygen therapy on recovery acceleration in Japanese professional or semi-professional rugby players with grade 2 medial collateral ligament injury of the knee: A comparative non-randomized study." *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc* vol. 46,5 (2019): 647-654
53. Mick, Paul, and Christian Fischer. "Delayed Fracture Healing." *Seminars in musculoskeletal radiology* vol. 26,3 (2022): 329-337. doi:10.1055/s-0041-1740380
54. Ekegren, Christina L et al. "Incidence, Costs and Predictors of Non-Union, Delayed Union and Mal-Union Following Long Bone Fracture." *International journal of environmental research and public health* vol. 15,12 2845. 13 Dec. 2018, doi:10.3390/ijerph15122845
55. Fazzalari, N L. "Bone fracture and bone fracture repair." *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* vol. 22,6 (2011): 2003-6. doi:10.1007/s00198-011-1611-4
56. Ripamonti, Ugo, and Raquel Duarte. "Mechanistic insights into the spontaneous induction of bone formation." *Biomaterials advances* vol. 158 (2024): 213795. doi:10.1016/j.bioadv.2024.213795
57. Yudoh, Kazuo et al. "Bone Development and Regeneration 2.0." *International journal of molecular sciences* vol. 24,10 8761. 15 May. 2023, doi:10.3390/ijms24108761
58. Einhorn, Thomas A, and Louis C Gerstenfeld. "Fracture healing: mechanisms and interventions." *Nature reviews. Rheumatology* vol. 11,1 (2015): 45-54. doi:10.1038/nrrheum.2014.164
59. Al Hadi, Hadil et al. "Hyperbaric oxygen therapy suppresses osteoclast formation and bone resorption." *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* vol. 31,11 (2013): 1839-44. doi:10.1002/jor.22443
60. Sun, Qi et al. "Hyperbaric oxygen protects type II collagen in interleukin-1 β -induced mandibular condylar chondrocyte via inhibiting the JNK/c-Jun signaling pathway." *Oncotarget* vol. 8,36 60312-60323. 17 Jul. 2017, doi:10.18632/oncotarget.19294
61. Lin, Song-Shu et al. "Effects of hyperbaric oxygen on the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells." *BMC musculoskeletal disorders* vol. 15 56. 25 Feb. 2014, doi:10.1186/1471-2474-15-56
62. Atesalp, A Sabri et al. "The treatment of infected tibial nonunion with aggressive debridement and internal bone transport." *Military medicine* vol. 167,12 (2002): 978-81.
63. Rollo, Giuseppe et al. "Platelet Rich Plasma or Hyperbaric Oxygen Therapy as callus accelerator in aseptic tibial non union. Evaluate of outcomes." *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* vol. 91,4 e2020188. 10 Nov. 2020, doi:10.23750/abm.v91i4.8818

64. Gunton JE. Bone muscle interactions and exercise. In: Huhtaniemi I, Martini L, editors. Encyclopedia of endocrine diseases. Cambridge: Academic Press; 2019. p. 40–6.
65. Liu M, Chen H, Tong M, Zhou J, Wu X. Effects of ultra-early hyperbaric oxygen therapy on femoral calcitonin gene-related peptide and bone metabolism of rats with complete spinal transection. *Spine* 2018;43:E919–26.
66. Liu M, Wu X, Tong M, Wu X, Zhou J. Impacts of ultra-early hyperbaric oxygen therapy on bone mass of rats with complete spinal cord transection. *Spine* 2016;41:E837–43.
67. Manzey D. Cognitive and psychomotor performance. In: Hilbig R, Gollhofer A, Bock O, Manzey D, editors. Sensory motor and behavioral research in space. Berlin: Springer; 2017. p. 47–58
68. Huang, Xizhang et al. "Effects of Pre-, Post- and Intra-Exercise Hyperbaric Oxygen Therapy on Performance and Recovery: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Frontiers in physiology* vol. 12 791872. 23 Nov. 2021, doi:10.3389/fphys.2021.791872
69. Kellmann M, Bertollo M, Bosquet L, Brink M, Coutts AJ, Duffield R, et al. Recovery and performance in sport: consensus statement. *Int J Sports Physiol Perform* 2018;13:240–5.
70. Nisa BU, Nakanishi R, Tanaka M, Lin H, Hirabayashi T, Maeshige N, et al. Mild hyperbaric oxygen exposure enhances peripheral circulatory natural killer cells in healthy young women. *Life* 2023;13(2):408.
71. Kim S, Yukishita T, Lee K, Yokota S, Nakata K, Suzuki D, et al. The effect of mild-pressure hyperbaric therapy (Oasis O2) on fatigue and oxidative stress. *Health* 2011;3(7):432–6.
72. Sperlich B, Zinner C, Hauser A, Holmberg HC, Wegryz J. The impact of hyperoxia on human performance and recovery. *Sports Med* 2017;47:429–38.
73. Fischer I, Barak B. Molecular and therapeutic aspects of hyperbaric oxygen therapy in neurological conditions. *Biomolecules* 2020;10(9):1247.
74. Hadanny A, Hachmo Y, Rozali D, Catalogna M, Yaakobi E, Sova M, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on mitochondrial respiration and physical performance in middle-aged athletes: a blinded, randomized controlled trial. *Sports Med Open* 2022;8(1):22.
75. Balestra C, Lambrechts K, Mrakic-Spota S, Vezzoli A, Levenez M, Germonpré P, et al. Hypoxic and hyperoxic breathing as a complement to low-intensity physical exercise programs: a proof-of-principle study. *Int J Mol Sci* 2021;22 (17):9600.
76. Cardinale DA, Ekblom B. Hyperoxia for performance and training. *J Sports Sci* 2018;36(13):1515–22.
77. Martínez-Reyes I, Chandel NS. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nat Commun* 2020;11(1):102
78. [45] Matsumoto A, Okiura T, Morimatsu F, Ohira Y, Ishihara A. Effects of hyperbaric exposure with high oxygen concentration on the physical activity of developing rats. *Dev Neurosci* 2007;29(6):452–9.
79. [46] Ishihara A. Effects of exposure to mild hyperbaric oxygen during unloading on muscle properties in rats. *J Muscle Res Cell Motil* 2019;40:365–72.
80. [47] van der Zwaard S, de Ruiter CJ, Noordhof DA, Sterrenburg R, Bloemers FW, de Koning JJ, et al. Maximal oxygen uptake is proportional to muscle fiber oxidative capacity, from chronic heart failure patients to professional cyclists. *J Appl Physiol* 2016;121(3):636–45.
81. [48] Takemura A, Ishihara A. Mild hyperbaric oxygen inhibits growth-related decrease in muscle oxidative capacity of rats with metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:26–38.
82. [30] Takemura A, Roy RR, Yoshihara I, Ishihara A. Unloading-induced atrophy and decreased oxidative capacity of the soleus muscle in rats are reversed by preand postconditioning with mild hyperbaric oxygen. *Physiol Rep* 2017;5(14): e13353.
83. [57] Stewart J, Gosine D, Kaleel M, Kurtev A. Hyperbaric oxygen and muscle performance in maximal sustained muscle contraction. *Undersea Hyperb Med* 2011;38(6):483–91.
84. [58] Shimoda M, Enomoto M, Horie M, Miyakawa S, Yagishita K. Effects of hyperbaric oxygen on muscle fatigue after maximal intermittent plantar flexion exercise. *J Strength Cond Res* 2015;29(6):1648–56.
85. [32] Leitman M, Efrati S, Fuchs S, Hadanny A, Vered Z. The effect of hyperbaric oxygenation therapy on myocardial function. *Int J Cardiovasc Imaging* 2020;36(5):833–40.
86. [63] Bo-Htay C, Shwe T, Jaiwongkam T, Kerdphoo S, Pratchayasakul W, Pattarasakulchai T, et al. Hyperbaric oxygen therapy effectively alleviates D-galactose-induced-age-related cardiac dysfunction via attenuating mitochondrial dysfunction in pre-diabetic rats. *Aging* 2021;13(8):10955–72.
87. [64] Wunderlich T, Frey N, Kahler W, Lutz M, Radermacher P, Klapa S, et al. Influence of hyperoxia on diastolic myocardial and arterial endothelial function. *Undersea Hyperb Med* 2017;44(6):521–33.

88. [38] DeCato TW, Bradley SM, Wilson EL, Harlan NP, Villela MA, Weaver LK, et al. Effects of sprint interval training on cardiorespiratory fitness while in a hyperbaric oxygen environment. *Undersea Hyperb Med* 2019;46(2):117–24.
89. [35] Fu Q, Duan R, Sun Y, Li Q. Hyperbaric oxygen therapy for healthy aging: from mechanisms to therapeutics. *Redox Biol* 2022;53:102352.
90. [65] Schiavo S, Djaiani C, DeBacker J, Albertini L, Santa Mina D, Buryk-Iggers S, et al. Magnitude and clinical predictors of blood pressure changes in patients undergoing hyperbaric oxygen therapy: a retrospective study. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(20):7586.
91. [71] Marcinkowska AB, Mankowska ND, Kot J, Winklewski PJ. Impact of hyperbaric oxygen therapy on cognitive functions: a systematic review. *Neuropsychol Rev* 2022;32(1):99–126.
92. [73] Kandlur A, Satyamoorthy K, Gangadharan G. Oxidative stress in cognitive and epigenetic aging: a retrospective glance. *Front Mol Neurosci* 2020;13:41.
93. [74] Hadanny A, Daniel-Kotovsky M, Suzin G, Boussi-Gross R, Catalogna M, Dagan K, et al. Cognitive enhancement of healthy older adults using hyperbaric oxygen: a randomized controlled trial. *Aging* 2020;12:13740–61.
94. [75] Deng Z, Chen W, Jin J, Zhao J, Xu H. The neuroprotection effect of oxygen therapy: a systematic review and meta-analysis. *Niger J Clin Pract* 2018;21 (4):401–16
95. [76] Rosario ER, Kaplan SE, Khonsari S, Vazquez G, Solanki N, Lane M, et al. The effect of hyperbaric oxygen therapy on functional impairments caused by ischemic stroke. *Neurol Res Int* 2018;2018:3172679.
96. [80] Olex-Zarychta D. Improvement of human reaction time with hyperbaric oxygen therapy. *J Case Report Med Sci* 2017;3(2):26–8.
97. [83] Harch PG, Andrews SR, Rowe CJ, Lischka JR, Townsend MH, Yu Q, et al. Hyperbaric oxygen therapy for mild traumatic brain injury persistent post contusion syndrome: a randomized controlled trial. *Med Gas Res* 2020;10 (1):8–20
98. [13] Hadanny A, Golan H, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Suzin G, et al. Hyperbaric oxygen can induce neuroplasticity and improve cognitive functions of patients suffering from anoxic brain damage. *Restor Neurol Neurosci* 2015;33:471–86.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

