

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e
Oftalmologia

Diogo Tadeu Honório Corrêa

EFEITOS DA TERAPIA POR OXIGÊNIO HIPERBÁRICO (OHB) EM
PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 COM LESÃO PULMONAR
HIPOXÊMICA LEVE E MODERADA: ESTUDO CONTROLADO E
RANDOMIZADO

BELO HORIZONTE

2024

Diogo Tadeu Honório Corrêa

**EFEITOS DA TERAPIA POR OXIGÊNIO HIPERBÁRICO (OHB) EM
PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 COM LESÃO PULMONAR
HIPOXÊMICA LEVE E MODERADA: ESTUDO CONTROLADO E
RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada à Cirurgia e Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Mestre

Área de concentração: Resposta inflamatória à agressão tecidual

Linha de pesquisa: Repercussões locais e sistêmicas a lesões teciduais e a fármacos aplicados à cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Túlio Pinho Navarro

Belo Horizonte

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

C824e Corrêa, Diogo Tadeu Honório.
Efeitos da Terapia por Oxigênio Hiperbárico (OHB) em pacientes hospitalizados por COVID-19 com Lesão Pulmonar Hipoxêmica Leve e Moderada [recurso eletrônico]: estudo controlado e randomizado. / Diogo Tadeu Honório Corrêa. - - Belo Horizonte: 2024.
47f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Tulio Pinho Navarro.
Área de concentração: Resposta Inflamatória à Agressão Tecidual.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. COVID-19. 2. Oxigenoterapia Hiperbárica. 3. Respiração Artificial. 4. Hipóxia. 5. Lesão Pulmonar. 6. Dissertação Acadêmica. I. Navarro, Tulio Pinho. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WC 506

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às treze horas e 30 minutos do dia dezoito de setembro de dois mil e vinte e quatro, na Faculdade de Medicina, na sala 062, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **DIOGO TADEU HONORIO CORRÊA**. A presidência da sessão coube ao prof. Tulio Pinho Navarro (Orientador). Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Tulio Pinho Navarro (Orientador) – UFMG, Helena Duani – UFMG e Rafael Calvão Barbuto – UFMG. Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: EFEITOS DA TERAPIA POR OXIGÊNIO HIPERBÁRICO (OHB) EM PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 COM LESÃO PULMONAR HIPOXÊMICA LEVE E MODERADA: ESTUDO CONTROLADO E RANDOMIZADO. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público e decidiu considerar aprovado a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 18 de setembro de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por Helena Duani, Professora do Magistério Superior, em 19/09/2024, às 12:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Rafael Calvão Barbuto, Professor do Magistério Superior, em 19/09/2024, às 21:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Tulio Pinho Navarro, Professor do Magistério Superior, em 23/09/2024, às 14:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 3528360 e o código CRC 14F4A2F5.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora:

Professora Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor:

Professor Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação:

Professora Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa:

Professor Fernando Marcos dos Reis

Diretora da Faculdade de Medicina:

Professora Alamanda Kfoury Pereira

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina:

Professora Cristina Gonçalves Alvim

Coordenadora do Centro de Pós-Graduação:

Professora Ana Cristina Simões e Silva

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e à Oftalmologia:

Professora Vivian Resende

Sub-coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e à
Oftalmologia:

Professor Tulio Pinho Navarro

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e à Oftalmologia:

Prof. Alexandre Varella Giannetti

Prof. Cristiano Xavier Lima

Prof. Marco Antônio Percope de Andrade

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por todas as alegrias que a Medicina me proporciona cotidianamente e saber que me foi concedido o dom de cuidar.

Ao Prof. Dr. Túlio Pinho Navarro, do qual sou eternamente grato pela dedicação à docência e por ter me dado a oportunidade de trilhar alguns passos sob a luz da sua sabedoria e generosidade.

Ao Hospital Risoleta Tolentino Neves, que atuo como Médico há 10 anos e sinto-me privilegiado e honrado em ter desenvolvido minha pesquisa, meu trabalho e dedicar parte importante da minha vida no exercício da minha profissão. Estendo, aqui, meu agradecimento especial a Enfermeira, Mestre e Amiga Alessandra Luz, que abarcou comigo essa jornada na pesquisa clínica.

A minha família, amigos e colegas, que me suportaram emocionalmente durante os períodos mais críticos da pandemia.

Ao Jefferson, companheiro inseparável para toda a vida.

“Há verdadeiramente duas coisas diferentes: saber e crer que se sabe. A ciência consiste em saber; em crer que se sabe reside a ignorância.”

Hipócrates.

RESUMO

Objetivos: Avaliar a eficácia e a segurança do emprego da terapia por oxigênio hiperbárico no tratamento de pacientes com COVID-19 que tenham critérios de internação hospitalar considerados graves, porém não críticos. **Métodos:** Estudo prospectivo randomizado controlado. O tratamento com oxigenoterapia hiperbárica (OHB) foi fornecido aos pacientes internados com diagnóstico de COVID-19 e dificuldade respiratória, porém sem critérios de intubação naquele momento. Este tratamento foi um complemento à terapia padrão. O estudo iniciou-se na internação após checados os critérios de inclusão e exclusão, e finalizado após 12 meses da alta. **Resultados:** A amostra foi composta por 24 indivíduos, sendo 10 (41,7%) do grupo controle e 14 (58,3%) do grupo caso, recrutados no período de maio de 2021 a setembro de 2022. Nenhum paciente desta amostra foi submetido a intubação orotraqueal (IOT) ou necessitou ser encaminhado a unidade de terapia intensiva (UTI). Nenhum indivíduo veio a óbito na internação e nem no período observado após alta durante 12 meses. Pacientes randomizados para o grupo OHB apresentaram valores de saturação de oxigênio (SAT O₂) significativamente maiores que o grupo controle na sessão. Entretanto, evidenciou-se que o tempo sem necessidade do uso de oxigênio antes da alta não foi significativamente diferente entre os grupos (valor-p = 0,602). O grupo controle ficou internado 6,4 dias em média e o grupo caso em média 5,1 dias (p=0,05). Desta forma, o grupo randomizado para OHB recebeu alta 1,3 dias mais precoce que o grupo controle. Ressalte-se que o estudo foi limitado pela amostra reduzida. **Conclusão:** A OHB reduziu do tempo de internação; foi segura, uma vez que não houve nenhum dano ou efeito colateral aos pacientes do grupo caso; e foi capaz de aumentar da saturação de O₂ após primeira sessão. Entretanto, este benefício não se sustentou até a alta, uma vez que não se evidenciou redução no número de dias livres de necessidade de oxigenação suplementar entre os grupos.

Palavras-chave: COVID-19; Oxigênio hiperbárico; Ventilação mecânica; Hipoxemia; Inflamação celular; Lesão pulmonar; Ensaio randomizado.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of patients with moderate COVID-19 with criteria for hospital admission, but not for ICU. **Methods:** Prospective randomized controlled trial. Treatment with hyperbaric oxygen therapy (HBOT) was provided to hospitalized patients with COVID-19 and respiratory distress, but without intubation criteria. Such treatment was an adjunct to standard therapy. The study started upon admission after checking the inclusion and exclusion criteria, and was finalized 12 months after discharge. **Results:** The sample consisted of 24 individuals, 10 (41.7%) in the control group and 14 (58.3%) in the case group, recruited from May 2021 to September 2022. No patient in this sample underwent orotracheal intubation (OTI) or required referral to the intensive care unit (ICU). No individual died during hospitalization or during the 12-month period after discharge. Patients randomized to the HBOT group had significantly higher oxygen saturation values (SAT O₂) than the control group after session 1. However, it was shown that the time without the need for oxygen supplementation prior to discharge was not significantly different between the groups (p-value = 0.602). The control group was hospitalized for an average of 6.4 days and the HBOT group was hospitalized for an average of 5.1 days (p=0.05). Thus, the group randomized to HBOT was discharged 1.3 days earlier than the control group. It should be highlighted that such study was limited by the small sample. **Conclusion:** HBOT reduced hospital length of stay; it was safe, since there was no harm or side effects to patients in the case group; and was able to increase O₂ saturation after the first session. However, such benefit was not sustained until discharge, as there was no reduction in the time without the need for oxygen supplementation prior to discharge between the groups.

Keywords: COVID-19; Hyperbaric oxygen therapy; Mechanical ventilation; Hypoxemia; Cellular inflammation; Lung injury; Randomized controlled trial.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Análise descritiva e dados demográficos	32
Tabela 2: Sintomas à admissão	34
Tabela 3: Comparações das variáveis numéricas	35
Tabela 4: Diferença da média dos valores de saturação de oxigênio	36
Tabela 5: Pressão arterial sistêmica (PA) antes a após cada sessão de oxigenoterapia hiperbárica por grupos	37
Tabela 6: Tempo (em horas) sem necessidade do uso de oxigênio antes da alta hospitalar por grupos	37
Tabela 7: Tempo de internação hospitalar por COVID-19	38

LISTA DE ABREVIATURAS

AIT	Ataque isquêmico transitório
AVC	Acidente vascular cerebral
COVID-19	Coronavirus disease
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
HRTN	Hospital Risoleta Tolentino Neves
IOT	Intubação orotraqueal
OHB	Oxigênio Hiperbárico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
SBMH	Sociedade Brasileira de Medicina Hiperbárica
TGF	Fator de transformação do crescimento
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.2 Terapia por oxigênio hiperbárico (OHB)	18
2.3 Oxigenoterapia hiperbárica (OHB) e agressão tecidual: ferramenta terapêutica nas doenças inflamatórias	
3 JUSTIFICATIVA	25
4 OBJETIVOS	26
5 PACIENTES E MÉTODO	27
5.1 Local de estudo	27
5.2 Desenho do estudo	27
5.3 Pacientes	27
5.4 Critérios de inclusão	27
5.5 Critérios de exclusão	27
5.6 Procedimento de intervenção	29
5.7 Procedimento de randomização	29
5.8 Método estatístico	30
6 RESULTADOS	31
7 DISCUSSÃO	38
8 CONCLUSÕES	40
9 REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

A chegada da pandemia da COVID-19 no Brasil foi um marco histórico que alterou significativamente o curso da vida cotidiana, da economia e da saúde pública no país. Muitos indivíduos infectados permanecem assintomáticos, o que significa que não desenvolviam sinais visíveis da doença, porém estes portadores assintomáticos poderiam inadvertidamente transmitir a doença para outros (CAVALCANTE, J. R. *et al*, 2021).

O sistema de saúde brasileiro, já sobrecarregado antes da pandemia, viu-se diante de um enorme desafio. A falta de leitos, equipamentos médicos e profissionais de saúde tornou-se evidente, destacando as vulnerabilidades do sistema. A escassez de recursos e a necessidade de resposta rápida levaram a adaptações e improvisações, enquanto hospitais e unidades de saúde buscavam atender à demanda crescente (LEITE, K. C., 2023).

Durante a pandemia de COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, observou-se que cerca de 80% dos casos confirmados apresentaram sintomas leves ou eram assintomáticos. Em contraste, 15% manifestaram infecções graves, requerendo oxigênio, e 5% foram classificados como casos muito graves, necessitando de ventilação assistida por meio de respiradores, uma vez que tais indivíduos acometidos pela doença em estado grave, que sofrem de pneumonia hipoxêmica, enfrentaram dificuldades no transporte de oxigênio (MACHADO, A. V. *et al*. 2023).

A infecção viral desencadeia uma resposta inflamatória intensa no corpo, resultando em danos aos pulmões e outros órgãos. Souza et al. (2022) demonstraram que durante a fase hiperinflamatória, ocorria hipóxia tecidual, evidenciada por uma opacidade tipo vidro fosco na radiografia pulmonar, evoluindo para a Síndrome de Angústia Respiratória Aguda (SARA) em 15%-20% dos indivíduos afetados (LINDENMANN, J. et al., 2023).

O Brasil experimentou a pressão global por recursos médicos essenciais, como respiradores mecânicos, testes e vacinas, bem como a necessidade de se reduzir o número de internações hospitalares em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Nesse contexto, a oxigenoterapia hiperbárica (OHB) foi proposta como

uma alternativa para facilitar a entrada adequada de oxigênio na corrente sanguínea, ao mesmo tempo em que atua na inibição do processo inflamatório. Assim, Silva *et al.* (2022) demonstraram que a literatura atual ainda carece de uma cobertura substancial sobre o tema. Porém, os estudos sugerem que a terapia com oxigenoterapia hiperbárica (OHB) poderia rapidamente melhorar a progressão da hipoxemia em pacientes com pneumonia associada à COVID-19, enquanto evidenciaram a segurança do uso de oxigênio hiperbárico nesse contexto (SILVA, *et al.* 2023).

A terapia com oxigênio hiperbárico visa aumentar os níveis de oxigênio no sangue, proporcionando uma concentração maior de oxigênio aos tecidos e órgãos afetados e, dessa forma, tem sido apontada como uma forma de tratamento da hipóxia grave. Esse aumento na oferta de oxigênio poderia contribuir para a recuperação celular e potencialmente reduzir o risco de complicações (LINDENMANN, J. *et al.*, 2023).

A incorporação da OHB em pacientes com sintomas mais leves da doença, em geral, parece ser segura devido à ação do oxigênio hiperbárico em atenuar o sistema imunológico inato, aumentar a tolerância à hipóxia e prevenir possíveis falhas nos órgãos. Evidências clínicas iniciais do uso de OHB em pacientes hipoxêmicos com COVID-19 indicam melhorias clínicas, como a redução nas admissões à UTI e a prevenção da transição para a ventilação mecânica (SANTANA, *et al.*, 2021).

Desta forma, o uso de OHB em fases leves e moderadas poderia evitar o agravamento do quadro, reduzindo a morbidade, a mortalidade e a necessidade de uso de ventilação mecânica, tão difícil durante a pandemia (SILVA, *et al.* 2023).

2 REVISÃO DA LITERATURA

A chegada da pandemia da COVID-19 no Brasil foi um marco histórico que alterou significativamente o curso da vida cotidiana, da economia e da saúde pública no país. Também impactou a área de saúde, porque promoveu pesquisas avançadas para desenvolver vacina e outras terapias contra o vírus. O ano de 2020 ficará registrado como um período desafiador, no qual a nação enfrentou uma ameaça global sem precedentes. A doença que é classificada como uma zoonose é causada por um vírus, uma variante de um coronavírus já existente, conhecido como novo coronavírus (SARS-CoV-2), que provoca uma doença predominantemente respiratória. O primeiro estudo que abordou algumas das manifestações desse vírus em seres humanos foi publicado em janeiro de 2020 (LINDENMANN, J. et al., 2023).

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recebeu relatos de casos de pneumonia de causa desconhecida identificados na cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China. Posteriormente, esses casos foram reconhecidos como uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus (COVID-19). Inicialmente, Wuhan foi considerada o epicentro global, mas essa designação foi posteriormente superada pela Itália, que registrou rapidamente um aumento significativo no número de casos e mortes. Há especulações de que o primeiro caso do novo coronavírus pode ter ocorrido em novembro de 2019, especificamente em 17 de novembro, envolvendo um homem de 55 anos que residia na província de Hubei (Souza *et al.*, 2021). O primeiro caso confirmado de COVID-19 no Brasil foi registrado em fevereiro de 2020. A partir desse momento, a propagação do vírus foi rápida e implacável, desencadeando uma série de eventos que impactaram todos os setores da sociedade. As autoridades de saúde, tanto em âmbito federal quanto estadual, foram desafiadas a conter a disseminação do vírus, ao mesmo tempo em que enfrentavam a complexidade de gerenciar uma crise de saúde pública de grande escala (SILVA, *et al.* 2023).

Dessa dinâmica, Cavalcante *et al.* (2020) afirmam que em 26 de fevereiro, foi confirmado o primeiro caso importado de COVID-19 no Brasil, ocorrido no

estado de São Paulo. Tratava-se de um brasileiro do sexo masculino, com 61 anos de idade, que retornara da Itália. Em 22 de março, apenas 25 dias após a confirmação do primeiro caso no país, todas as Unidades Federativas já haviam notificado casos da doença. Após 56 dias desde o milésimo registro, o número de casos aumentou drasticamente, ultrapassando 233.142 casos até o final da Semana Epidemiológica 20. O primeiro óbito foi registrado em 17 de março, 20 dias após a confirmação do primeiro caso, também no estado de São Paulo. Novamente, tratava-se de um homem idoso. O diferencial era que ele não havia realizado viagem internacional.

O sistema de saúde brasileiro, viu-se diante de um enorme desafio. A falta de leitos, equipamentos médicos e profissionais de saúde tornou-se evidente, destacando as vulnerabilidades do sistema. A escassez de recursos e a necessidade de resposta rápida levaram a adaptações e improvisações, enquanto hospitais e unidades de saúde buscavam atender à demanda crescente. Para compreender a diversidade de condições clínicas associadas à COVID-19 é fundamental observar a heterogeneidade na apresentação dos sintomas. Muitos indivíduos infectados permanecem assintomáticos, o que significa que não desenvolvem sinais visíveis da doença. Essa peculiaridade tem sido um desafio na contenção da propagação do vírus, uma vez que portadores assintomáticos podem inadvertidamente transmitir a doença para outros (SILVA, *et al.* 2023).

No contexto da COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, observou-se que cerca de 80% dos casos confirmados apresentam sintomas leves ou são assintomáticos. Em contraste, 15% manifestam infecções graves, requerendo oxigênio, e 5% são classificados como casos muito graves, necessitando de ventilação assistida por meio de respiradores. Destas colocações, uma parcela significativa de pacientes desenvolveu forma mais graves, nos tempos de estado crítico de surto da doença, exigindo atenção médica especializada, sendo elas a síndrome respiratória aguda grave e a insuficiência respiratória como complicações frequentes em casos graves de COVID-19. A infecção viral pode desencadear uma resposta inflamatória intensa no corpo, resultando em danos aos pulmões e outros órgãos. Souza *et al.* (2022) orientam que durante a fase

hiperinflamatória, ocorre hipóxia tecidual, evidenciada por uma opacidade tipo vidro fosco na radiografia pulmonar, evoluindo para a Síndrome de Angústia Respiratória Aguda (SARA) em 15%-20% dos indivíduos afetados. O vírus atinge as unidades de troca gasosa, infectando e aniquilando os pneumócitos tipo II, predominantemente nas áreas periféricas e subpleurais. Isso resulta em danos alveolares difusos, com a formação de uma membrana hialina rica em fibrina, desencadeando um ciclo aberrante de dano e reparo que pode levar à fibrose de forma mais rápida do que em outras manifestações da SARA. A propagação do vírus é acompanhada pela liberação de um grande número de partículas virais, levando à apoptose e morte da maioria das células. A recuperação requer uma resposta imune vigorosa, tanto inata quanto adquirida, e regeneração epitelial. Os idosos estão mais suscetíveis, pois apresentam uma resposta imune diminuída, capacidade reduzida de reparar o epitélio e menor eficiência na depuração mucociliar, o que permite uma disseminação mais rápida do vírus.

Além das complicações respiratórias, a COVID-19 demonstrou impactos em diversos sistemas do corpo. Said *et al.* (2021) comunicam que houve um aumento na incidência de lesão aguda do miocárdio em pacientes diagnosticados com coronavírus, notadamente evidenciada por níveis elevados de troponina altamente sensível. A causa mais provável dessa lesão parece ser a resultante de danos diretos ao miocárdio não coronário. Outros mecanismos incluem a tempestade de citocinas, o aumento do cálcio intracelular induzido pela hipóxia (levando à apoptose do cardiomiócito), a toxicidade decorrente de lesão viral direta, a disfunção microvascular e a ruptura de plaquetas. Além disso, observa-se a depleção e desregulação de linfócitos T, contribuindo para a desregulação e subsequente hiperatividade imunológica. As complicações mais frequentes abrangem arritmias, como fibrilação atrial, taquiarritmia ventricular e fibrilação ventricular, bem como lesão cardíaca identificada pelos elevados níveis de troponina I altamente sensível (hs-cTnI) e creatina quinase (CK).

Além de tudo, a questão cerne da pesquisa, argumenta sobre o uso da Oxigenoterapia Hiperbárica no tratamento de pacientes infectados pela COVID-19. Indivíduos acometidos pela doença em estado grave, que sofrem de pneumonia hipoxêmica, enfrentam dificuldades no transporte de oxigênio. Nesse contexto, a oxigenoterapia hiperbárica (OHB) tem sido proposta como uma

abordagem para facilitar a entrada adequada de oxigênio na corrente sanguínea, ao mesmo tempo em que atua na inibição do processo inflamatório. Assim, Silva *et al.* (2022) demonstraram em sua pesquisa que os resultados indicam que a literatura atual ainda carece de uma cobertura substancial sobre o tema, destacando a importância de revisões periódicas devido à possibilidade de surgimento de novos estudos relevantes na área. Os estudos analisados sugerem que a terapia com oxigenoterapia hiperbárica (OHB) pode rapidamente melhorar a progressão da hipoxemia em pacientes com pneumonia associada à COVID-19, enquanto evidenciam a segurança do uso de oxigênio hiperbárico nesse contexto.

Através do Decreto nº 10.282, de 20 de março de 2020, já revogado, foi instituído no Brasil para regulamentar quais eram os setores considerados essenciais, que poderiam ter suas atividades mantidas durante o colapso da Pandemia naquele ano. Alguns Estados brasileiros, como Minas Gerais, já haviam decretado situação de emergência em Saúde no Estado em razão de surto da doença respiratória como o Decreto de nº 113, de 12 de março de 2020, vejamos:

Art. 2º – Nos termos do inciso III do § 7º do art. 3º da Lei Federal nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, para enfrentamento da emergência de saúde pública decorrente do Coronavírus, responsável pelo surto de 2019, poderão ser adotadas as seguintes medidas: I – determinação de realização compulsória de: a) exames médicos; b) testes laboratoriais; c) coleta de amostras clínicas; d) vacinação e outras medidas profiláticas; e) tratamentos médicos específicos; II – estudo ou investigação epidemiológica; III – requisição de bens e serviços de pessoas naturais e jurídicas, hipótese em que será garantido o pagamento posterior de indenização justa. (CORONAVIRUS, 2020).

O referido decreto, que ficou conhecido como lockdown no Brasil durante a pandemia de COVID-19, foi uma medida fundamental adotada pelo governo para conter a propagação do vírus e proteger a saúde pública. Implementado em diferentes momentos e de forma variada em todo o país, ele buscava restringir a circulação de pessoas e conter aglomerações, considerando a gravidade da situação epidemiológica.

Além dos desafios enfrentados internamente, o Brasil experimentou a pressão global por recursos médicos essenciais, como ventiladores, testes e vacinas, bem como a necessidade de se reduzir o número de internações hospitalares em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). A competição global por esses recursos evidenciou a necessidade de uma cooperação internacional mais efetiva para enfrentar pandemias. Outrossim, à medida que o país avançava para 2021, a vacinação em massa começou a oferecer esperança de um retorno à normalidade. No entanto, desafios logísticos, escassez de doses e hesitação da população em relação às vacinas prolongaram a luta contra a pandemia até os dias atuais.

Assim sendo, a chegada da pandemia da COVID-19 no Brasil não apenas evidenciou fragilidades em seu sistema de saúde e resposta a emergências, mas também ressaltou a importância da cooperação global, do investimento em pesquisa científica e do fortalecimento de sistemas de saúde para garantir uma preparação mais eficaz para futuras crises de saúde pública.

2.2 Terapia por oxigênio hiperbárico (OHB)

Ortega et al (2021) definem que a oxigenoterapia hiperbárica (OHB) é uma terapia que se baseia na inalação de oxigênio puro em uma câmara hiperbárica.

Nela, a pressão atmosférica é maior do que a usual - geralmente 2 ou 3 vezes maior - o que leva ao aumento dos níveis de oxigênio no sangue e nos tecidos. Os autores apontam que essa terapia tem propriedades antimicrobianas, imunomoduladoras e angiogênicas, dentre outras. A seguir, mostramos as aplicações indicadas por Ortega et al (2021) Algumas das aplicações da oxigenoterapia hiperbárica incluem:

Lesões por radiação: Tratamento das lesões teciduais causadas pela radioterapia em pacientes com câncer.

Úlceras diabéticas: A OHB tende acelerar a cicatrização de úlceras em pessoas com diabetes.

Queimaduras: Tratamento de queimaduras graves para melhorar a oxigenação dos tecidos e favorecer a cicatrização.

Lesões por esmagamento: É benéfica em lesões traumáticas, como as produzidas por esmagamento.

Infecções graves: Em algumas infecções graves, como a gangrena gasosa, a OHB ajuda a combater microrganismos anaeróbios.

Doença de descompressão: Tratamento principal para os mergulhadores que sofrem da doença de descompressão.

Traumatismo cerebral e lesões cerebrais traumáticas: Embora sua eficácia seja controversa, tem sido usada em alguns casos para tratar lesões cerebrais.

De um ponto de vista histórico, Andrade e Santos (2016) apontam que utilização da oxigenoterapia hiperbárica (OHB) teve início em 1622, com propósitos medicinais, quando o médico Henshaw a introduziu.

Adorno Filho et al (2013) nos contam que na Europa em 1662, a Medicina Hiperbárica fora introduzida pelo padre inglês Henshaw, que exercia a medicina. Ele notou melhorias significativas nas feridas de pessoas que residiam em regiões montanhosas durante tratamentos em áreas litorâneas. Com isso, ele levantou a hipótese de que essa melhoria estava relacionada à diferença de pressão atmosférica. Para validar suas observações, Henshaw construiu um "domicilium" - um recipiente de pressão - onde começou a administrar "banhos de ar comprimido" em indivíduos com afecções agudas. Os resultados positivos obtidos por meio desses "banhos de pressão", que proporcionavam uma pressão superior à atmosférica, marcaram o início do desenvolvimento da Medicina Hiperbárica. Ao longo do século XIX, a prática expandiu-se em outras pesquisas científicas na área da saúde, se ampliando para o tratamento de diversas condições, como tuberculose, cólera, surdez, anemias e hemorragias. Contudo, foi somente em 1965 que se documentaram as primeiras aplicações da OHB em lesões cutâneas, iniciando a tradição de pesquisas científicas sobre esse tema.

No Brasil, a OHB a regulamentação é relativamente recente e foi feita em 1995 pelo Conselho de Medicina, através da resolução 1.457/95, reconhecendo-a como uma modalidade terapêutica. Já em 2003, a Sociedade Brasileira de Medicina Hiperbárica (SBMH), seguindo diretrizes de segurança e qualidade, estabeleceu que os serviços com câmaras hiperbáricas deveriam contar com

técnicos de enfermagem. Em 2008, os enfermeiros passaram a integrar o grupo de profissionais exigidos pela SBMH e pela Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS). Nesse contexto, Adorno Filho et al (2013, p. 652) enfatiza sobre a OHB.

A OHB é utilizada em afecções inflamatórias, infecciosas e isquêmicas há mais de 50 anos no mundo, e reconhecida pelo Conselho Federal de Medicina. É utilizada como tratamento para diversas situações clínicas, dentre elas, queimaduras. Entretanto, até hoje há controvérsias sobre como deve ser empregada e em quais pacientes seu uso pode ser benéfico. Seu papel é atuar como um acelerador do processo de recuperação, por meio do aumento da saturação de oxigênio no organismo, que permite a aceleração nas cicatrizações e no combate a diversas infecções.

Adorno Filho et al (2013) enfatizam que a Oxigenioterapia Hiperbárica (OHB) é uma escolha terapêutica complementar e, portanto, é utilizada como coadjuvante para diversas doenças, sejam agudas ou crônicas, abrangendo aspectos isquêmicos, infecciosos, traumáticos e inflamatórios. Por isso mesmo, Adorno Filho et al (2013) apontam que a aplicação da OHB tem sido utilizada no mundo todo devido à sua capacidade de resolver dois dos principais desafios da medicina contemporânea: a redução de custos para governos e empresas privadas de saúde e os resultados eficazes e céleres no tratamento. Justamente com a redução do tempo de tratamento, verificam-se melhorias na cicatrização, menores chances de desdobramentos posteriores da condição, necessidade de cirurgias, mutilações, rejeições de enxertos, formação de cicatrizes deformantes em queimaduras, uso excessivo de medicamentos e períodos prolongados de internação hospitalar.

2.3 Oxigenoterapia hiperbárica (OHB) e agressão tecidual: ferramenta terapêutica nas doenças inflamatórias

Segundo Milstein et al (2016), na cirurgia vascular, a OHB pode ser empregada como uma abordagem adjuvante para otimizar a cicatrização de feridas, reduzir a inflamação e melhorar a oxigenação dos tecidos. Essa terapia

é especialmente considerada em casos nos quais a circulação sanguínea é comprometida ou quando há risco de complicações na cicatrização.

Os benefícios potenciais da OHB na cirurgia vascular incluem:

Cicatrização de Feridas: Aumenta a quantidade de oxigênio disponível nos tecidos, promovendo a cicatrização de feridas e úlceras.

Redução da Inflamação: Pode ajudar a diminuir a resposta inflamatória, o que é relevante em procedimentos cirúrgicos vasculares.

Melhoria na Microcirculação: O aumento da pressão e da oferta de oxigênio pode melhorar a microcirculação sanguínea em áreas comprometidas.

Prevenção de Complicações: Pode ser considerada para prevenir complicações relacionadas à falta de oxigenação adequada nos tecidos.

Os usos supramencionados da oxigenoterapia hiperbárica, conforme Milstein et al (2016), são terapêuticos porque restauram as tensões de oxigênio em tecidos afetados por lesão isquêmica e má vascularização. Ainda, também há indicação de que produzam angiogênese e regulem a perfusão tecidual.

Rocha et al (2013) fizeram um estudo com ratos no qual avaliavam se a oxigenação hiperbárica poderia influenciar positivamente a sobrevivência e o desenvolvimento de vasos sanguíneos em retalhos de pele utilizados em cirurgias. No caso de um efeito protetor, isso poderia ter implicações importantes para melhorar os resultados de cirurgias envolvendo a transferência de pele. A hipótese mais plausível para o efeito protetor da OHB na apoptose celular é atribuída à abundante oferta de oxigênio aos tecidos durante a fase inicial de isquemia, o que atenuaria a resposta inflamatória e diminuiria a peroxidação lipídica.

Menezes, Cintra e Félix (2020) apontam que, durante o tratamento com oxigenoterapia hiperbárica, a concentração de oxigênio no sangue normalmente ultrapassa 2.000 mmHg, enquanto nos tecidos ocorre em níveis de 200-400. É conhecido que a hiperóxia resulta em um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio. Apesar do risco de toxicidade do oxigênio, os protocolos clínicos conseguiram manter uma incidência muito baixa de efeitos adversos, pois as espécies reativas de oxigênio desencadeiam estresses bioquímicos

reversíveis pelas defesas antioxidantes. O processo de cicatrização de feridas após uma lesão é complexo, envolvendo a coordenação de vários mediadores. A hiperóxia afeta uma série de eventos de sinalização celular que influenciam o recrutamento celular, a quimiotaxia e a síntese de proteínas que medeiam a cicatrização de feridas. Desta feita, o oxigênio desempenha um papel na hidroxilação de prolina e lisina em pró-colágeno, contribuindo para a maturação do colágeno. Na angiogênese, embora a hipóxia seja necessária para iniciar o processo de cicatrização de feridas, a administração de oxigênio pode acelerar e manter o crescimento dos vasos. A oxigenoterapia hiperbárica também aumenta a síntese de vários fatores de crescimento, como o VEGF¹ (fator de crescimento endotelial vascular) e TGF (fator de transformação do crescimento), além de regular positivamente o receptor de PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) em feridas experimentais (FOSEN KM, et al., 2014).

Oley et al (2021) desenvolveram um estudo no qual investigaram os efeitos da terapia com oxigênio hiperbárico sobre a proteína e o RNA mensageiro (mRNA) do fator de crescimento endotelial vascular. Os autores concluíram que ocorre hipóxia celular como desdobramento da diminuição da circulação de oxigênio nos tecidos. O processo de hipóxia celular tem como consequência a expressão do fator 1 induzível por hipóxia (HIF-1 alfa), que leva a formação de VEGF e VEGF mRNA. Dessa forma, o tratamento com oxigênio hiperbárico ajuda que os tecidos hipóxicos aumentem a expressão de VEGF mRNA e os níveis séricos de VEGF e, assim, promovem angiogênese, promovendo neovascularização para tornar mais célere a cicatrização de feridas.

Por esse motivo, a terapia com oxigênio hiperbárico (OHB) tem sido objeto de estudo e pesquisa no contexto do tratamento de pacientes com COVID-19.

Um dos exemplos de uso da câmara hiperbárica como terapia para a COVID-19 é a hipóxia moderada e grave, que é uma complicação comum observada em pacientes com COVID-19, resultando em uma capacidade comprometida dos pulmões em fornecer oxigênio ao corpo. A terapia com oxigênio hiperbárico visa aumentar consideravelmente os níveis de oxigênio no sangue, proporcionando uma concentração maior de oxigênio aos tecidos e

¹ A sigla em inglês foi mantida, considerando sua derivação, que vem de *Vascular Endothelial Growth Factor*

órgãos afetados e, dessa forma, tem sido apontada como uma forma de tratamento da hipóxia grave. Um outro possível uso da OHB em pacientes com COVID-19 reside na melhora da oxigenação tecidual. A técnica pode aumentar a quantidade de oxigênio dissolvido no plasma sanguíneo, facilitando a entrega de oxigênio aos tecidos afetados. Esse aumento na oferta de oxigênio pode contribuir para a recuperação celular e potencialmente reduzir o risco de complicações (FOSEN KM, et al., 2014).

Ainda, a terapia com oxigênio hiperbárico demonstrou propriedades anti-inflamatórias em alguns contextos. Em pacientes com COVID-19, nos quais uma resposta inflamatória exacerbada é uma característica proeminente nas formas mais graves da doença, a capacidade da OHB de reduzir a inflamação pode ser benéfica. Outro aspecto a ser considerado é a possível capacidade antimicrobiana da OHB. Isso pode ser relevante no controle de infecções secundárias, uma vez que os pacientes com COVID-19 estão suscetíveis a infecções devido à imunossupressão e danos pulmonares associados à doença (LINDENMANN, J. et al., 2023).

Por fim, além desses potenciais benefícios, a OHB também pode desempenhar um papel na cicatrização de tecidos, um aspecto importante, especialmente considerando as complicações pulmonares frequentemente observadas em pacientes com COVID-19. Santana et al (2021) concluem que a incorporação da OHB em pacientes com sintomas mais leves da doença, em geral, parece ser segura devido à ação do oxigênio hiperbárico em atenuar o sistema imunológico inato, aumentar a tolerância à hipóxia e prevenir possíveis falhas nos órgãos. A OHB amplia o fornecimento célere de oxigênio em pressão e concentrações mais elevadas aos tecidos do que tradicionalmente, o que pode possibilitar a reversão a condição de hipóxia e preservar o metabolismo celular. Evidências clínicas iniciais do uso de OHB em pacientes hipoxêmicos com COVID-19 indicam melhorias clínicas, como a redução nas admissões à UTI e a prevenção da transição para a ventilação mecânica (LEITE, K. C., 2023).

Entre as diversas estratégias terapêuticas exploradas, as câmaras hiperbáricas emergiram como uma opção pioneira para o manejo de casos graves de COVID-19. Essas câmaras oferecem um ambiente no qual os pacientes podem ser expostos a níveis elevados de oxigênio sob pressão,

promovendo uma maior absorção de oxigênio nos tecidos e acelerando processos de cicatrização (SILVA, *et al.* 2023).

A administração de oxigênio em ambientes hiperbáricos parece influenciar positivamente na resposta inflamatória, angiogênese e reparo tecidual, elementos cruciais em casos mais graves de COVID-19 (FOSEN KM, *et al.*, 2014).

3 JUSTIFICATIVA

Alguns pacientes com COVID-19 têm necessidade de suplementação de oxigênio por vários dias, sendo que outros irão apresentar piora progressiva do padrão respiratório com necessidade de intubação orotraqueal e assistência ventilatória em terapia intensiva. Por outro lado, a OHB tem o potencial de combater a hipóxia sistêmica, com conseqüente redução do processo inflamatório sistêmico exacerbado.

Portanto, é possível que a OHB possa ser uma opção terapêutica em pacientes graves que cursam com dispnéia e/ou hipóxia, com necessidade de internação, adiando ou reduzindo a necessidade de intubação. Isto permitiria liberação de leitos de terapia intensiva e de respiradores, escassos neste período de pandemia do COVID-19, assim como resultaria em redução das sequelas e da mortalidade associadas à doença.

4 OBJETIVOS

Avaliar a eficácia e a segurança do emprego da terapia por oxigênio hiperbárico no tratamento de pacientes com COVID-19 que tenham critérios de internação hospitalar considerados graves, porém não críticos.

1. Objetivos Primários

Avaliar se o uso da OHB é capaz de reduzir:

- a. Tempo de Internação.
- b. Necessidade de ventilação mecânica (intubação).
- c. Mortalidade.
- d. Incidência de eventos adversos relacionados a terapia por OHB.

2. Objetivos Secundários

Avaliar se o uso da OHB é capaz de reduzir:

- a. Hipoxemia medida pela oximetria à admissão e durante a internação.
- b. Tempo de uso de oxigênio suplementar (em dias).
- c. Número de dias livres de necessidade de oxigenação suplementar.
- d. Tempo de uso de ventilação invasiva-intubação oro-traqueal- em dias.

5 PACIENTES E MÉTODO

5.1 Local do estudo

Hospital Risoleta Tolentino Neves (HRTN-UFMG) em Belo Horizonte, MG.

5.2 Desenho do estudo

Estudo prospectivo randomizado controlado duplo cego.

5.3 Pacientes

O tratamento com oxigenoterapia hiperbárica (OHB) foi fornecido aos pacientes internados com diagnóstico de COVID-19 e dificuldade respiratória, porém sem critérios de intubação naquele momento. Este tratamento foi um complemento à terapia padrão oferecida em protocolo institucional.

O estudo iniciou-se na internação após checados os critérios de inclusão e exclusão, e finalizado na alta hospitalar ou na eventual transferência para unidade de suporte intensivo (UTI) ou necessidade de ventilação mecânica. Uma vez o sujeito de pesquisa transferido para UTI, este ainda será acompanhado para verificar a ocorrência de óbito.

5.4 Critérios de inclusão

- A) Pacientes acima de 18 anos que concordaram em participar do estudo assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B)
- B) Diagnóstico comprovado por RT-PCR para SARS-COV2, além de Tomografia Computadorizada (TC) de tórax compatível com COVID-19.
- C) Saturação de O₂ abaixo de 93% em ar ambiente.
- D) Frequência respiratória (FR) maior ou igual a 24 irpm.
- E) Sem comprometimento significativo de outros órgãos ou sistemas, configurando disfunções orgânicas tais como hepática, renal, injúria cardíaca.

5.5 Critérios de exclusão

- A) Recusa em participar, expressa por paciente ou representante legal, caso estejam presentes.
- B) Instabilidade hemodinâmica, definida por pressão arterial média < 60 mmHg.
- C) Insuficiência respiratória que demande intubação.

- D) Níveis sanguíneos de TGO/TGP > 5 vezes o limite superior do normal.
- E) Doença renal crônica grave no estágio 4.
- F) Doença renal requerente de diálise, ou seja, com TFGe (Taxa de Filtração Glomerular Estimada) < 30 mL/min.
- G) Transferência prevista para outro hospital, que não seja um local de estudo, dentro de 72 horas.
- H) Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana sob terapia antirretroviral (TARV)
- I) História de depressão grave ou tentativa de suicídio ou ideação suicida atual.
- J) Contra-indicações relativas à administração de oxigênio hiperbárico:

- Gravidez.
- Amamentação.
- Pneumotórax não tratado.
- Uso de adriplastina.
- Uso de cisplatina.
- Uso de doxorubicina.
- Uso de mafenide.
- Uso tópico de iodo e/ou petrolato.
- Enfisema avançado com retenção de CO₂.
- Claustrofobia.
- Outras condições identificadas pela equipe hiperbarista.

5.6 Procedimento de intervenção

Os pacientes do grupo intervenção foram transportados da unidade de internação para a unidade hiperbárica, mantendo as precauções de isolamento do protocolo hospitalar vigente. A equipe utilizou o EPI (equipamento de proteção individual) adequado durante as etapas relacionada às intervenções, desde o retorno à unidade. Para este estudo foi utilizada uma câmara para único usuário (*Monoplace*), uma câmara de compartimento único, pesando cerca de 740kg, dimensionada com 2,40m x 1,65m x 0,92m (comprimento, altura e circunferência), que comporta um paciente por vez em cada sessão, confortavelmente.

Quando a porta da câmara se encontrava fechada, o paciente foi orientado a retirar qualquer filtro ou máscara respiratória. A saída de ar da câmara foi protegida com material que promoveu a retenção de partículas a similaridade da máscara N95, antes da passagem pela cal sodada.

A sessão de OHB teve duração de 90 minutos com O₂ a 100% a 2,0 atmosferas (ATM). A câmara utilizada para o estudo era exclusiva para pacientes portadores de COVID-19 e realizou-se a desinfecção completa ao final do procedimento. Após a conclusão da sessão de tratamento, o paciente retornou à unidade de internação e continuou com todos os cuidados padronizados.

5.7 Procedimento de randomização

Os pacientes foram randomizados em dois grupos na proporção de 1:1 através de um programa de randomização em bloco de quatro pacientes, com seis possíveis sequências de intervenção e controle. Essa estratégia garante que grupo intervenção e grupo controle sejam equilibrados quanto ao número de participantes. Foram formados dois grupos de pacientes, sendo o grupo controle formado pelos pacientes que receberam o tratamento padrão da instituição. No grupo da intervenção, além do tratamento habitual, os pacientes receberam sessões de oxigenoterapia hiperbárica. O grupo controle, de forma cega para o paciente, recebia a terapia com oxigênio normobárico no interior da câmara de OHB.

Os dados foram adquiridos de forma prospectiva após a randomização dos pacientes. Somente o enfermeiro hiperbarista sabia quais pacientes

recebiam ou não OHB. A análise dos dados foi realizada por investigador/estatístico cego para os grupos.

5.8 Método estatístico

O cálculo amostral para testar os efeitos da oxigenoterapia hiperbárica, baseou-se na porcentagem dos pacientes internados que agravara e necessitava de ventilação mecânica e conseqüente tratamento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Assim, pois, sabendo-se que 15% dos pacientes com COVID-19, segundo as análises de Coeficiente de Correlação Intra-cluster e de fórmula ajustada para o efeito de clustering, um terço dos pacientes precisariam, em potencial, de tratamento em UTI, portanto 33% dos internados.

Na análise descritiva das variáveis categóricas foram utilizadas frequências absolutas e relativas. Já na descrição das variáveis numéricas foram calculadas medidas de tendência central e dispersão, como média, desvio padrão, quartis, mínimo e máximo.

O Teste Exato de Fisher (AGRESTI; KATERI, 2011) foi utilizado para comparar as variáveis categóricas entre os grupos. O Teste Exato de Fisher é um teste não paramétrico utilizado para comparar 2 variáveis categóricas entre si. Cabe ressaltar que ele fornece o valor-p exato, sendo mais preciso quando o tamanho amostral é pequeno.

Para comparar as variáveis numéricas entre os grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney (HOLLANDER; WOLFE, 1999). O Teste de Mann-Whitney tem como objetivo avaliar os valores de determinada variável numérica entre exatamente 2 níveis de uma variável categórica baseando-se nas suposições das observações.

O *software* utilizado nas análises foi o R (versão 4.3.2).

6 RESULTADOS

A amostra foi composta por 24 indivíduos, sendo 10 (41,7%) do grupo controle e 14 (58,3%) do grupo caso, recrutados no período de maio de 2021 a setembro de 2022. A tabela 1 apresenta a análise descritiva das variáveis de caracterização dos indivíduos.

O sexo predominante foi o masculino em 75% dos casos. A raça predominante foi a parda em 83,3% dos casos. Quase todos os indivíduos (91,6%) eram casados ou estavam em uniões estáveis.

A idade média foi de 45,1 anos, sendo que, a mediana foi de 42,5 anos. A idade mínima foi 27 e a máxima foi de 74 anos.

Tabela 1: Análise descritiva e dados demográficos de 24 pacientes com sintomas respiratórios e critérios de internação por COVID-19 no HRTN no período de maio de 2021 a setembro de 2022.

Variável	N	%
Pacientes	Caso	58,3%
	Controle	41,7%
Sexo	Masculino	75,0%
	Feminino	25,0%
Raça	Pardo	83,3%
	Branco	16,7%
Estado Civil	Casado / União estável	91,7%
	Solteiro	8,3%
Escolaridade	Ensino fundamental completo	4,2%
	Ensino médio incompleto	4,2%
	Ensino médio completo	8,3%
	Informação não disponível	83,3%
Idade (anos)	Média (D.P.)	Min. - Máx.
	45,1 (10,2)	27 - 74

HRTN: HOSPITAL RISOLETA TOLENTINO NEVES

DP: DESVIO-PADRÃO

A maior parte dos indivíduos (87,5%) não tinha sido vacinada contra COVID. Apenas três indivíduos (12,5%) da amostra foram vacinados, sendo que apenas um recebeu três doses e os dois restantes, apenas uma dose.

Febre, tosse, dispnéia, cefaléia, mialgia, anosmia e fadiga foram os sintomas mais prevalentes nos dois grupos. Outros sintomas menos prevalentes foram náuseas, vômitos, diarreia, rinorreia e ageusia. Não houve diferença significativa dos sintomas entre os grupos.

Nenhum dos indivíduos apresentava comorbidades como doenças articulares, ataque isquêmico transitório (AIT) prévio, acidente vascular cerebral (AVC) prévio, cardiopatia, cardiopatia valvar, fibrilação atrial, dislipidemia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), Insuficiência renal crônica ou câncer.

Nenhum paciente desta amostra foi submetido a intubação orotraqueal (IOT) ou necessitou ser encaminhado a unidade de terapia intensiva (UTI). Além disso, nenhum indivíduo veio a óbito na internação e nem no período observado após alta durante 12 meses.

Tabela 2: Sintomas à admissão de 24 pacientes com sintomas respiratórios e critérios de internação por COVID-19, por grupo, no HRTN no período de maio de 2021 a setembro de 2022.

Variável	Grupo = Caso		Grupo Controle		= Valor-p ¹
	N	%	N	%	
Febre	13	92,8%	9	90,0%	1,00
Tosse	13	92,8%	8	80,0%	0,55
Dispneia	13	92,8%	8	80,0%	0,55
Cefaleia	9	64,3%	7	70,0%	1,00
Mialgia	12	85,7%	8	80,0%	1,00
Fadiga	7	50,0%	7	70,0%	0,42
Diarreia	6	42,8%	2	20,0%	0,38
Anosmia	9	64,3%	6	60,0%	0,40
Hiposmia	2	14,3%	1	10,0%	1,00
Ageusia	4	28,5%	4	40,0%	0,67
Congestão nasal	2	14,3%	2	20,0%	1,00
Odinofagia	2	14,3%	2	20,0%	1,00
Rinorreia	5	35,7%	3	30,0%	1,00
Náusea	5	35,7%	2	20,0%	0,65
Vômitos	6	42,8%	1	10,0%	0,17
Hipertensão	3	21,4%	1	10,0%	0,61
Etilismo	1	7,1%	1	10,0%	1,00
Obesidade	3	21,4%	1	10,0%	0,61

¹ Teste Exato de Fisher.

HRTN: HOSPITAL RISOLETA
TOLENTINO NEVES

A tabela 3 demonstra as comparações das variáveis numéricas entre os grupos. Não houve diferença entre os grupos quanto a idade, frequência respiratória à admissão, saturação de O₂ à admissão, quantidade de O₂ administrado à admissão.

Houve diferença significativa entre o número de sessões de OHB, uma vez que o grupo intervenção apresentou 3,4 sessões em média durante a internação, contra 2,4 sessões no grupo controle no mesmo período (p=0,03), apesar da randomização.

Tabela 3: Comparações das variáveis numéricas em 24 pacientes com sintomas respiratórios e critérios de internação por COVID-19, por grupo, no HRTN no período de maio de 2021 a setembro de 2022.

Variável	Grupo	N	Média	D.P.	Valor-p ¹
Idade	Caso	14	44,0	8,84	0,81
	Controle	10	46,5	12,25	
FR admissão	Caso	14	24,3	5,39	0,29
	Controle	10	27,7	6,13	
Saturação de O ₂ admissão	Caso	14	0,9	0,02	0,85
	Controle	10	0,9	0,06	
Administração de O ₂ L/min	Caso	14	2,8	1,03	0,78
	Controle	10	3,1	1,60	
Número de sessões	Caso	14	3,4	0,94	0,03
	Controle	10	2,4	0,97	

¹ Teste de Mann-Whitney

HRTN: HOSPITAL RISOLETA TOLENTINO NEVES

FR: FREQUENCIA RESPIRATÓRIA

DP: DESVIO-PADRÃO

A tabela 4 demonstra o aumento ou a redução da média dos valores de saturação de oxigênio (SAT O₂), por grupo, antes e após cada sessão de oxigenoterapia hiperbárica (sessões 1 a 5) e entre a admissão e a alta.

Houve significância estatística na diferença entre a média dos valores de saturação de oxigênio (SAT O₂) após a sessão 1 entre os grupos caso e controle. Demonstrou-se que o grupo intervenção aumentou significativamente a saturação de O₂ após a sessão 1. Nas sessões seguintes, de 2 a 5, o número de participantes caiu muito, dada transferências hospitalares compulsórias, e não foi possível realizar o cálculo do valor p.

Por outro lado, ao se avaliar se houve aumento ou redução da média dos valores de saturação de oxigênio (SAT O₂) entre os momentos da admissão e da alta, evidenciou-se que não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 4: Diferença da média dos valores de saturação de oxigênio (SAT O₂) antes a após cada sessão de oxigenoterapia hiperbárica e entre a admissão e a alta, por grupos, em 24 pacientes com sintomas respiratórios e critérios de internação por COVID-19 no HRTN no período de maio de 2021 a setembro de 2022.

Variável	Grupos	N	Diferença da Média de Saturação de O ₂	D.P.	Valor-p ¹
Sat O ₂ na alta–	Caso	14	3,6	3,2	0,85
Sat O ₂ na admissão	Controle	10	5,5	5,7	
Sat O ₂ após sessão 1 –	Caso	14	5,1	2,0	< 0,001
Sat O ₂ pré sessão 1	Controle	10	-0,2	0,8	
Sat O ₂ após sessão 2 –	Caso	14	3,6	2,3	-
Sat O ₂ pré sessão 2	Controle	7	0,3	0,5	
Sat O ₂ após sessão 3 –	Caso	13	3,7	1,4	-
Sat O ₂ pré sessão 3	Controle	7	-0,3	0,7	
Sat O ₂ após sessão 4 –	Caso	4	4,7	1,0	-
Sat O ₂ pré sessão 4	Controle	-	-	-	
Sat O ₂ após sessão 5 –	Caso	3	4,7	2,1	-
Sat O ₂ pré sessão 5	Controle	-	-	-	

¹ Teste de Mann-Whitney.

HRTN: HOSPITAL RISOLETA

TOLENTINO NEVES

DP: DESVIO-PADRÃO

Na tabela 5, comparou-se as classificações de pressão arterial sistêmica: hipotensão, normal ou hipertensão. Observou-se que não houve diferença significativa na classificação da pressão arterial na admissão entre os dois grupos (valor-p = 0,317).

Tabela 5: Pressão arterial sistêmica (PA) antes a após cada sessão de oxigenoterapia hiperbárica por grupos, em 24 pacientes com sintomas respiratórios e critérios de internação por COVID-19 e no período de maio de 2021 a setembro de 2022.

Variável	Grupo Caso		Grupo Controle		Valor-p ¹
	N	%	N	%	
Pressão arterial sistêmica na admissão	Hipotensão	4 28,6%	1	10,0%	0,31
	Normal	7 50,0%	4	40,0%	
	Hipertensão	3 21,4%	5	50,0%	

¹ Teste Exato de Fisher.
HRTN: HOSPITAL
RISOLETA TOLENTINO
NEVES

A tabela 6 demonstra o tempo em que os pacientes dos dois grupos ficaram sem a necessidade do uso de O₂ antes da alta. Este tempo foi dividido em quatro entre menor que 12h, 24h, 48h e maior que 48h. Evidenciou-se que o tempo sem necessidade do uso de oxigênio antes da alta não foi significativamente diferente entre os grupos (valor-p = 0,602).

Tabela 6: Tempo (em horas) sem necessidade do uso de oxigênio antes da alta hospitalar por grupos, em 24 pacientes com sintomas respiratórios e critérios de internação no HRTN, no período de maio de 2021 a setembro de 2022.

Variável	Grupo = Caso		Grupo Controle		= Valor-p ¹
	N	%	N	%	
Tempo sem necessidade de uso de O ₂ antes alta hospitalar	< 12H	2 14,3%	4	40,0%	0,60
	< 24H	5 35,7%	2	20,0%	
	< 48H	4 28,6%	3	30,0%	
	> 48H	3 21,4%	1	10,0%	

¹ Teste Exato de Fisher.
HRTN: HOSPITAL
RISOLETA TOLENTINO
NEVES

A tabela 7 demonstra que o tempo de internação total foi de 5,8 dias, com variação de 3 a 17 dias. O grupo não-intervenção ficou internado 6,4 dias em média e o grupo caso em média 5,1 dias ($p=0,05$). Desta forma, o grupo que recebeu OHB recebeu alta 1,3 dias mais precoce que o grupo controle.

Tabela 7: Tempo de internação hospitalar por COVID-19 em 24 pacientes com sintomas respiratórios e critérios de internação no HRTN, no período de maio de 2021 a setembro de 2022.

Variável	Dias	Valor-p ¹
Tempo de internação em dias	Caso	5,1
	Controle	6,4
	Média geral	5,8
		p=0,053
		Média (D.P.)
		Min. - Máx.
		23,1 (8,3)
		3 - 17

¹ Teste Exato de Fisher.
DP: Desvio-padrão
HRTN: HOSPITAL RISOLETA
TOLENTINO NEVES

7 DISCUSSÃO

A maior limitação do estudo certamente está o tamanho amostral reduzido da amostra, mas condicente com a proposta do estudo piloto. Houve, durante o período de recrutamento dos pacientes, inúmeros desafios para obtenção do acesso aos dados dos pacientes específicos que estavam infectados com COVID-19 e que mantivessem critérios clínicos para a pesquisa. Seja por se tratar de um contexto pandêmico, um tanto incerto quanto ao prognóstico e, principalmente, por heterogeneidade amostral, ou pela dinâmica da própria doença, o universo amostral limitou-se em 24 pacientes. Alguns pacientes se recusaram a participar do estudo, enquanto outros que eram candidatos pioraram em poucas horas saindo dos critérios de inclusão, impossibilitando a aplicação da OHB.

A Saturação de Oxigênio foi baixa ($<0,95$) para todos os indivíduos à admissão. Não houve diferença significativa (valor-p = 0,85) da Saturação de Oxigênio na admissão entre os grupos (Tabela 4).

Não houve diferença significativa (valor-p = 0,78) da administração de Oxigênio suplementar normobárico entre os grupos. Destaca-se que foi administrado oxigênio suplementar normobárico na admissão a todos os indivíduos.

Houve diferença significativa (valor-p = 0,03) do número de sessões entre os grupos, sendo que, a quantidade média de sessões no grupo caso (3,43/sessões) foi significativamente maior que a média grupo controle (2,40/sessões).

Ambos os grupos apresentaram uma melhora da saturação de oxigênio ao comparar as medições na admissão e alta (Tabela 4).

Houve melhora significativa na saturação do grupo que recebeu OHB (valor-p $< 0,001$), em comparação com o grupo controle. No grupo controle as medições de saturação pioraram. Apesar disso, no grupo controle quatro indivíduos mantiveram a saturação, quatro apresentaram uma diminuição de 1% e os demais tiveram um aumento de 1%.

O tempo de permanência durante a internação, ou seja, o tempo entre a admissão hospitalar na enfermaria destinada aos pacientes com COVID-19 e a alta hospitalar demonstrou diferença significativa entre os dois grupos. A média de permanência dos pacientes todos foi de 5,8 dias, sendo 5,1 dias no grupo caso e 6,4 no grupo controle (valor-p = 0,05). Observou-se desta forma, que grupo caso recebeu alta 1,3 dias mais precoce que o grupo controle.

Não houve paciente intubado neste estudo, numa amostra de 24 pacientes, sendo ofertado oxigênio suplementar por cânula nasal nos casos de hipóxia.

Não se observou efeito positivo nos dias livres de oxigênio suplementar nesta pequena amostra, pois houve equivalência nos dois grupos (valor-p = 0,78).

Esperava-se que a taxa de mortalidade fosse um dado robusto para avaliação neste estudo. Todavia, não se conseguiu aferir estatisticamente sua relevância devido a ausência deste desfecho que se deveu provavelmente ao número reduzido da amostra.

Deve-se salientar também a ausência de eventos graves ou adversos em qualquer dos grupos analisados. Situações como síndrome coronariana aguda (SCA), eventos neurovasculares como AVC ou AIT e tromboembólicos maciços (TEP), foram investigados durante a internação sem que houvesse registro de ocorrências clínicas destas naturezas. Por isso, não se conseguiu medir o efeito da OHB nestas situações.

Apesar disso, pelo fato de ser um estudo clínico randomizado, este trabalho poderá servir para aumentar a casuística de uma meta-análise que avaliasse a segurança e a eficácia da OHB em pacientes com quadros de COVID-19 ou em outras situações que envolvam insuficiência respiratória.

8 CONCLUSÕES

A OHB demonstrou nesta análise:

- Capacidade de reduzir do tempo de internação;
- Segurança, uma vez que não houve nenhum dano ou efeito colateral aos pacientes do grupo caso;
- Aumento da saturação de O₂ após primeira sessão. Entretanto, este benefício não se sustentou até a alta, uma vez que não se evidenciou redução no número de dias livres de necessidade de oxigenação suplementar.

Há necessidade de mais estudos, com casuística maior, a fim de se detectar com maior clareza os benefícios e efeitos colaterais da OHB em pacientes com COVID-19 e/ou insuficiência respiratória.

9 REFERÊNCIAS

ADORNO FILHO, Elson Taveira et al. Perfil epidemiológico dos pacientes tratados com auxílio da oxigenioterapia hiperbárica no estado de Mato Grosso do Sul de maio de 2007 a outubro de 2012. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, 2013, v. 28, n. 4. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcp/a/ZPYSh93nPPCvBwdjkywKfJH/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 11 jan.2024.

ANDRADE, S. M. DE.; SANTOS, I. C. R. V. Oxigenoterapia hiperbárica para tratamento de feridas. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 37, n. 2, p. e59257, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rgenf/a/yv9BDkBW9h84m4dZYGHZ4Hb/#ModalHowcite>. Acesso em: 11 jan.2024.

BRASIL. **Decreto nº 10.282, de 20 de março de 2020**. Regulamenta a Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, para definir os serviços públicos e as atividades essenciais. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2019-2022/2020/decreto/d10282.htm. Acesso em: 10 jan. 2024.

CAVALCANTE, J. R. *et al.* COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. **Revista Epidemiologia e Serviços e Saúde**. Brasília, v. 29, n. 4, p. 1-13. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/zNVktw4hcW4kpQPM5RrsqXz/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 09 jan. 2024.

CORONAVIRUS. **Saúde.mg. 2020. Decreto de nº 113, de 12 março de 2020**. Disponível em: <https://coronavirus.saude.mg.gov.br/decretos>. Acesso em: 10 jan. 2024.

KELLER, G. A. et al. Clinical and biochemical short-term effects of hyperbaric oxygen therapy on SARS-Cov-2+ hospitalized patients with hypoxemic

respiratory failure. *Respiratory Medicine*, Volume 209, April 2023, 107155.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611123000434>.

Disponível em: 14 jan.2024.

LEITE, K. C. A (In)Esperada pandemia e suas implicações para o mundo do trabalho. **Revista Psicologia & Sociedade**, v. 32, p. 1-18. 2020. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/psoc/a/5kJx53cdZNMrdWfrmNW76cD/?format=pdf&lang=pt>.

Acesso em: 11 jan. 2024.

LEITMAN, Marina; FUCHS, Shmuel; TYOMKIN, Vladimir; HADANNY, Amir; ZILBERMAN-ITSKOVICH, Shani; EFRATI, Shai. The effect of hyperbaric oxygen therapy on myocardial function in post-COVID-19 syndrome patients: a randomized controlled trial. **Scientific Reports**, v. 13, Article number: 9473, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-36570-x>.

Acesso em: 14 jan.2024.

LINDENMANN, J. et al. Immediate and Long-Term Effects of Hyperbaric Oxygenation in Patients with Long COVID-19 Syndrome Using SF-36 Survey and VAS Score: A Clinical Pilot Study. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 19, 2023.

Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/19/6253>. Acesso em: 13 jan. 2024.

MACHADO, A. V. *et al.* COVID-19 e os sistemas de saúde do Brasil e do mundo: repercussões das condições de trabalho e de saúde dos profissionais de saúde.

Revista Ciência & Saúde Coletiva, v. 28, n. 10, p. 2965-2978. 2023. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/csc/a/n9BPZSDnfGzQ4ngNwkNbxqz/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 jan. 2024.

MENEZES, Erika de Oliveira; CINTRA, Bruno Barreto; FÉLIX, Victor Hugo Cardoso. Utilização da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento da doença vascular periférica: uma revisão sistemática. **Revista Eletrônica de Administração e Ciências Humanas (REAS/EJCH)**, v. 12, n. 11, e5282, novembro de 2020.

MILL, J. G; POLESE, J. Síndrome Pós-COVID ou COVID Longa: Um Novo Desafio para o Sistema de Saúde. **Revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 120, n. 11, p. 1-2. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/wVrM7TyMhLtgskrTGv49CsB/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 11 jan. 2024.

MILSTEIN, Dan M. J. et al. Sublingual microvascular perfusion is altered during normobaric and hyperbaric hyperoxia. **Microvascular Research**, v. 105, p. 93-102, maio 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026286216000213>. Acesso em: 11 jan. 2024.

OLEY, Mendy Hatibie. Effects of hyperbaric oxygen therapy on vascular endothelial growth factor protein and mRNA in crush injury patients: A randomized controlled trial study. **International Journal of Surgery Open**, v. 29, fevereiro de 2021, p. 33-39. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405857221000048>. Acesso em: 12 jan.2024.

OLIAEI, Shahram et al. Os efeitos da terapia com oxigênio hiperbárico (OHBT) na doença por coronavírus-2019 (COVID-19): uma revisão sistemática. **European Journal of Medical Research**, v. 26, p. 96, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8374420/>. Acesso em: 13 jan. 2024.

ORTEGA, Miguel A. et al. A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities. **Medicina (Kaunas)**, v. 57, n. 9, p. e875, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34577787/>. Acesso em: 11 jan. 2024.

ROCHA, F. P. DA. et al. Existe efeito protetor da oxigenação hiperbárica em retalhos cutâneos randômicos? um estudo imuno-histoquímico de apoptose celular e fator de crescimento vascular endotelial. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 28, n. 2, p. 183–190, abr. 2013. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbcp/a/gFPwbFDPZQTRtQNRYYfLtXt/#ModalHowcite>.

Acesso em: 11 jan. 2024.

SAID, N. M. Implicações da COVID-19 no Sistema Cardiovascular: uma Revisão de Literatura. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 31, p. 1-6, 2022. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/biblio-1372695>. Acesso em: 11 jan. 2024.

SIEWIERA, J. et al. Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Therapy in SARS-CoV-2 Pneumonia: The Primary Results of a Randomised Clinical Trial. **Journals JCM**, Volume 12, Issue 1, p. 8, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/1/8>. Acesso em: 14 jan.2024.

SILVA, S. C.; RODRIGUES, R. C.; FREITAS, N. O.; KRON-RODRIGUES, M. R. Uso da Oxigenoterapia Hiperbárica no tratamento de pacientes infectados por COVID19: revisão integrativa da literatura. **Brazilian Journals of Development**, v. 8, n. 4. 2022. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/46336/pdf>. Acesso em: 10 jan. 2024.

SILVA, Sara Cristina da. et al. Uso da Oxigenoterapia Hiperbárica no tratamento de pacientes infectados por COVID-19: revisão integrativa da literatura. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 8, n. 4, p. 25456-25468, mar/abr. 2022. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/46336/pdf>. Acesso em: 09 jan. 2024.

SOUZA, A. S. R., *et al.* Aspectos gerais da pandemia de COVID-19. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**. Recife, v. 21, n. 1, p. 547-564, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/8phGbzmbBsSynCQRWjpXJL9m/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 09 jan. 2024.

SOUZA, D. O. A pandemia de COVID-19 para além das Ciências da Saúde: reflexões sobre sua determinação social. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 1, p. 2469-2477. 2020. Disponível em:

https://www.scielo.br/j/csc/a/t5Vg5zLj9q38BzjDRV_CxbsL/?format=pdf&lang=pt.

Acesso em: 11 jan. 2024.