

# **Oxigenoterapia hiperbárica: como é que esta ferramenta pode ser útil na prática clínica do gastroenterologista?**

**Nuno de Oliveira Teixeira**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(mestrado integrado)

Orientador: Doutor João Pedro Monteiro de Almeida Pereira

Co-orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco Craveiro Sousa

**Março de 2024**



## **Declaração de Integridade**

Eu, Nuno de Oliveira Teixeira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41519 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 21/03/2024



# Agradecimentos

Aos meus pilares, os meus pais e os meus avós.

À minha família.

À Joana, que nas páginas da vida é onde encontro o capítulo da quietude e melodia.

Aos meus amigos, que compartilharam este palco comigo ao longo destes 6 anos.

Ao meu orientador, Doutor João Pedro Monteiro de Almeida Pereira.

Ao meu co-orientador, Prof. Doutor Miguel Castelo Branco Craveiro Sousa.

Ao Doutor António Pedro Ferreira.

À Covilhã por me ter permitido germinar.



## Resumo

A oxigenoterapia hiperbárica (OTHB) é uma modalidade de tratamento que envolve a inalação de oxigénio puro (O<sub>2</sub> a 100%) a uma pressão ambiente superior à pressão atmosférica medida ao nível do mar, promovendo a hiperóxia do plasma e dos tecidos.

Os tratamentos são realizados com os doentes a inalar oxigénio puro, alojados no interior de câmaras hermeticamente fechadas, pressurizadas com ar (câmaras multi-lugar), ou com oxigénio (câmaras monolugar), a uma pressão superior a uma atmosfera.

Historicamente, a OTHB tem sido utilizada numa ampla variedade de patologias médicas, incluindo o tratamento da doença de descompressão, embolia gasosa vascular, intoxicação pelo monóxido de carbono e intoxicação cianídrica, gangrena gasosa por Clostridioides, infeções necrotizantes dos tecidos moles, osteomielite crónica, feridas crónicas, lesões induzidas pela exposição prévia a radiações ionizantes, lesões por esmagamento, síndromes compartimentais, viabilização de enxertos e retalhos músculo-cutâneos, edema, sépsis, queimaduras agudas, anemia severa aguda, entre outras.

Na gastroenterologia, o uso da OTHB está a emergir como um tratamento complementar promissor para doenças inflamatórias intestinais e isquemia gastrointestinal. Esta dissertação explora a eficácia da OTHB na cicatrização de tecidos e redução da inflamação em distúrbios gastrointestinais e avalia o potencial da terapia para melhorar os resultados clínicos em pacientes com doença de Crohn, colite ulcerosa e perfurações gastrointestinais.

Através de uma revisão integrativa da literatura, identificamos estudos que abordam não só a aplicação da OTHB em contextos gastrointestinais, mas também seu uso bem-sucedido noutras áreas médicas. Os mecanismos de ação da OTHB, tais como a promoção da angiogénese e a modulação da resposta imune, são discutidos no contexto de várias doenças. Além disso, abordamos as preocupações de segurança, os desafios na padronização dos protocolos de tratamento e a necessidade de diretrizes clínicas baseadas em evidências para otimizar o uso da OTHB. Com base nos achados, a dissertação propõe uma abordagem multidisciplinar para o uso da OTHB em gastroenterologia e destaca áreas para pesquisa futura que poderão expandir o entendimento e a aplicação desta terapia promissora.

## **Palavras-chave**

Oxigenoterapia Hiperbárica; Gastreenterologia; Terapêutica; Aplicações

# Abstract

Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is a treatment modality involving the inhalation of pure oxygen (100% O<sub>2</sub>) at an ambient pressure higher than the atmospheric pressure measured at sea level, promoting hyperoxia in plasma and tissues. Treatments are conducted with patients inhaling pure oxygen, housed inside hermetically sealed chambers, pressurized with air (multiplace chambers), or with oxygen (monoplace chambers), at a pressure exceeding one atmosphere. Historically, HBOT has been used in a wide variety of medical pathologies, including treatment for decompression sickness, vascular gas embolism, carbon monoxide poisoning, cyanide poisoning, clostridial gas gangrene, necrotizing soft tissue infections, chronic osteomyelitis, chronic wounds, injuries induced by previous exposure to ionizing radiation, crush injuries, compartment syndromes, viability of muscle-cutaneous grafts and flaps, edema, sepsis, acute burns, extreme acute anemia, and many others. In gastroenterology, the use of HBOT is emerging as a promising adjunctive treatment for inflammatory bowel diseases and gastrointestinal ischemia. This thesis explores the efficacy of HBOT in tissue healing and reducing inflammation in gastrointestinal disorders and assesses the therapy's potential to improve clinical outcomes in patients with Crohn's disease, ulcerative colitis, and gastrointestinal perforations. Through an integrative review of the literature, we identify studies addressing not only the application of HBOT in gastrointestinal contexts but also its successful use in other medical areas. The mechanisms of action of HBOT, such as promoting angiogenesis and modulating the immune response, are discussed in the context of various diseases. Additionally, we address safety concerns, challenges in standardizing treatment protocols, and the need for evidence-based clinical guidelines to optimize the use of HBOT. Based on the findings, the thesis proposes a multidisciplinary approach to the use of HBOT in gastroenterology and highlights areas for future research that could expand understanding and application of this promising therapy.

# **Keywords**

Hyperbaric Oxygen Therapy; Gastroenterology; Therapeutics; Applications

# Índice

1.	Introdução	1
2.	Metodologia	3
3.	Úlceras e condições isquêmicas gastrointestinais refratárias	5
4.	Doença inflamatória intestinal	8
4.1	Colite Ulcerosa	8
4.2	Doença de Crohn	10
5.	Pouchite e fistulização da bolsa	16
6.	Pneumatose intestinal	19
7.	Proctite e lesões intestinais por radiação	22
8.	Pioderma gangrenoso	25
9.	Efeito na microbiota e mal-absorção intestinal	27
10.	Embolismo cerebral após procedimentos médicos: Dilatação pneumática com balão e Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica	29
11.	Efeitos adversos	32
12.	Conclusão	34
13.	Referências	36



## Lista de acrónimos

5-ASA	Ácido 5-Aminossalicílico
AIBI	Anastomose Ileoanal com Bolsa Ileal
AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteróides
ATA	Atmosfera Absoluta
CAP	Coagulação com Árgon Plasma
CO <sub>2</sub>	Dióxido de Carbono
CPRE	Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica
CU	Colite Ulcerosa
DC	Doença de Crohn
DCV	Doença de Crohn Vulvar
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DPB	Dilatação Pneumática com Balão
FRVs	Fístulas Retovaginais
Mg <sup>2+</sup>	Magnésio
mPDAI	Modified Pouchitis Disease Activity Index
MUC <sub>2</sub>	Mucina 2
NO	Óxido Nítrico
O <sub>2</sub>	Oxigénio
OTHB	Oxigenoterapia Hiperbárica
PA	Pouchite Aguda
PC	Pouchite Crónica
PCRA	Pouchite Crónica Resistente a Antibióticos
PI	Pneumatose Intestinal
RM	Ressonância Magnética
ROS	Espécies Reativas de Oxigénio
RT	Radioterapia
RTP	Radioterapia Pélvica
TC	Tomografia Computorizada
TCT	Transplante de Células-Tronco
TMF	Transplante de Microbiota Fecal

URIR

Úlceras Retais Induzidas por Radiação

# 1. Introdução

A oxigenoterapia hiperbárica (OTHB) representa uma modalidade terapêutica distinta caracterizada pela inalação de oxigénio (O<sub>2</sub>) puro (O<sub>2</sub> a 100%) em ambiente hiperbárico, ou seja a uma pressão ambiente superior à pressão atmosférica medida ao nível do mar, promovendo a hiperóxia do plasma e dos tecidos (1,2).

Os principais mecanismos fisiológicos que fundamentam o recurso à OTHB em determinadas situações patológicas baseiam-se em dois efeitos essenciais. Primeiro, o aumento da pressão, independentemente do gás inalado faz diminuir o volume de bolhas de gás patológicas, de acordo com a Lei de *Boyle*. Por exemplo, numa embolia gasosa, com a presença de bolhas de gás a obstruir o fluxo sanguíneo, basta o aumento de pressão para diminuir o tamanho das bolhas e com isso aliviar a obstrução. Segundo e mais importante na maior parte das doenças tratadas com OTHB, a inalação de O<sub>2</sub> puro em ambiente hiperbárico aumenta a pressão parcial de O<sub>2</sub> alveolar (Lei de *Dalton*). Consequentemente, vai haver transferência alvéolo-capilar de O<sub>2</sub> a pressões mais elevadas e com isso aumenta a pressão parcial de O<sub>2</sub> no sangue (Lei de *Henry*: a quantidade de um gás dissolvido num líquido/sangue varia proporcionalmente com a sua pressão parcial) que se difunde sucessivamente para os restantes tecidos do organismo. É este efeito que faz chegar O<sub>2</sub> em maior quantidade aos tecidos. Para além disso, nestas condições o O<sub>2</sub> também se pode difundir para células mais afastadas dos capilares (útil por exemplo em intestino irradiado, que fica menos vascularizado e hipóxico (1).

Historicamente, a OTHB tem sido utilizada numa ampla variedade de patologias médicas, incluindo o tratamento da doença de descompressão, embolia gasosa vascular, intoxicação pelo monóxido de carbono e intoxicação cianídrica, e bem como uma terapêutica adjuvante na abordagem de várias outras patologias como gangrena gasosa por *Clostridioides*, infeções necrotizantes dos tecidos moles, osteomielite crónica, feridas crónicas, lesões induzidas pela exposição prévia a radiações ionizantes, lesões por esmagamento, síndromes compartimentais, viabilização de enxertos e retalhos músculo-cutâneos, edema, sépsis, queimaduras agudas, anemia severa aguda, entre outras (1–3).

Esta técnica tem-se expandido para outras áreas médicas, incluindo a gastroenterologia. Neste contexto, a OTHB surge como uma intervenção terapêutica inovadora, com potencial para modificar o curso clínico de diversas patologias gastrointestinais.

O mecanismo de ação da OTHB na gastroenterologia é fundamentado na sua capacidade de elevar substancialmente a concentração de oxigênio dissolvido no plasma, facilitando assim uma maior oxigenação dos tecidos. Este efeito é de particular interesse em condições patológicas gastrointestinais onde a hipóxia tecidual desempenha um papel central na patogênese e progressão da doença. A hipóxia tecidual, frequentemente observada em distúrbios gastrointestinais, pode levar a uma cascata de eventos patológicos incluindo inflamação, fibrose e, em última instância, falência orgânica (1,4).

Desta forma, a OTHB atua promovendo a angiogênese e cicatrização de feridas, elimina agentes anaeróbios, impede o crescimento de espécies como a *Pseudomonas*, previne a produção de toxina alfa de *Clostridium*, restaura a capacidade dos neutrófilos de eliminar bactérias nos tecidos em hipóxia, reduz a adesão dos leucócitos em lesões de reperfusão, prevenindo a libertação de proteases e radicais livres que causam vasoconstricção e dano celular (2,4).

Esta dissertação de mestrado tem como objetivo investigar de forma abrangente a aplicação da OTHB no campo da gastroenterologia. Serão analisados estudos que abordam a eficácia da OTHB em doenças gastrointestinais específicas, como doença inflamatória intestinal (DII) e manifestações extra-intestinais associadas, microbiota intestinal, úlceras gastrointestinais refratárias, pouchite/fistulização da bolsa, condições isquêmicas do trato gastrointestinal, proctite rádica, pneumatose intestinal (PI) e embolismo cerebral após intervenções médicas da área.

A análise focar-se-á nos mecanismos fisiopatológicos pelos quais a OTHB exerce os seus efeitos terapêuticos, bem como na avaliação da sua eficácia clínica através de estudos de caso e ensaios clínicos.

Além disso, esta tese abordará as implicações clínicas da OTHB na prática do gastroenterologista, discutindo os desafios associados à sua implementação, incluindo considerações sobre a segurança do paciente, custo-benefício e aceitação na comunidade médica. Serão também exploradas as perspectivas futuras para a integração da OTHB como uma modalidade terapêutica na gastroenterologia, com ênfase na necessidade de pesquisa adicional para estabelecer diretrizes clínicas robustas e otimizar os protocolos de tratamento.

Em suma, esta dissertação visará não apenas elucidar o papel potencial da OTHB no tratamento de doenças gastrointestinais, mas também contribuir para um entendimento

mais aprofundado das suas aplicações clínicas, desafios e potencial para inovação terapêutica no campo.



## 2. Metodologia

Para realizar esta dissertação procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica entre os meses de julho de 2023 e Fevereiro de 2024. Para isso, pesquisou-se nas diferentes bases de dados *PubMed*, *Google* e *Google Scholar*, *Springer* e *Elsevier*, com a seguinte combinação de termos: *Hyperbaric oxygen therapy AND Gastroenterology*. Foram também utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR” e realizadas várias combinações com as seguintes palavras de pesquisa: “*hyperbaric oxygen therapy*”, “*clinical application*”, “*inflammatory bowel disease*”, “*perianal fistulas*”, “*rectal ulcers*”, “*proctitis*”, “*ulcerative colitis*”, “*crohn’s disease*”, “*intestinal microbiota*”

Foram considerados apenas artigos nos idiomas português e inglês para realizar a pesquisa bibliográfica, com preferência aos publicados nos últimos 10 anos. No entanto, não foram excluídos outros artigos menos recentes, desde que o seu conteúdo fosse relevante para o trabalho.

Complementou-se a pesquisa bibliográfica com livros da área abrangida pela tese e documentos de entidades científicas.



### 3. Úlceras e condições isquêmicas gastrointestinais refratárias

A ocorrência de ulcerações em anastomoses íleo-cólicas e colo-cólicas é um fenômeno reconhecido após procedimentos de ressecção do cólon, com taxas de incidência reportadas entre 0,8% e 2,5%. A causa exata dessas ulcerações ainda não foi completamente elucidada, mas há registros de associação com o consumo de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), bem como com a manifestação ou reativação da doença de Crohn (DC) e casos de neoplasias. As úlceras anastomóticas frequentemente manifestam-se por episódios de hemorragia no trato gastrointestinal e/ou deficiência de ferro. Diversas abordagens terapêuticas, como o uso de sulfassalazina, sucralfato, ácido 5-aminossalicílico (5-ASA), além de tratamentos antiácidos, incluindo ranitidina e inibidores da bomba de prótons, têm sido aplicadas no tratamento dessas úlceras com resultados variados (5).

Pateria e Chong apresentam um caso clínico ilustrativo que destaca o potencial da OTHB no tratamento de úlceras isquêmicas refratárias após anastomose ileocólica. O estudo centra-se num homem de 54 anos que, após ter sido submetido a uma hemicolectomia direita no contexto de tratamento de um carcinoma *in situ*, desenvolveu uma úlcera isquêmica recorrente na anastomose ileocólica (5).

Esta úlcera motivou múltiplos episódios de hemorragia gastrointestinal, refratárias a várias intervenções médicas, endoscópicas e cirúrgicas. Face à persistência da úlcera apesar das atitudes terapêuticas já adotadas, optou-se pela administração de OTHB. Após 30 sessões de OTHB que decorreram ao longo de seis semanas, verificou-se, por colonoscopia, uma cicatrização significativa da úlcera. Aos 12 meses de *follow-up*, não ocorreram intercorrências e verificou-se uma normalização progressiva dos níveis de ferritina sérica (5).

Este caso ilustra o potencial papel da OHTB no tratamento eficaz de úlceras isquêmicas refratárias em anastomoses gastrointestinais (5).

A OTHB tem sido reconhecida como uma opção terapêutica promissora no tratamento de complicações secundárias à radioterapia (RT), particularmente a proctite crónica induzida por radiação. Os pacientes que recebem RT por neoplasias pélvicas, como o cancro do colo do útero ou da próstata, frequentemente enfrentam complicações, sendo a proctite crónica induzida por radiação uma das mais desafiadoras, relatada em 20% dos

casos. Esta condição é caracterizada por alterações inflamatórias na região do trato intestinal correspondentes ao local de irradiação, como vasculite, que causa necrose fibrinóide, esclerose elástica e distúrbios da microcirculação, às vezes irreversível. Os doentes apresentam também lesões ulcerosas refratárias em vários casos (6).

Num estudo de Shoichi Yoshimizu e colaboradores exploraram a eficácia da OTHB em cinco indivíduos com úlceras retais induzidas por radiação (URIR). No estudo, todos os doentes apresentaram uma melhoria significativa e uma resolução completa das úlceras após o tratamento com OTHB, sem registo de eventos adversos. O tratamento consistia na exposição à pressão recomendada de 2,5 atmosfera absoluta (ATA) uma vez por dia, por 60 minutos, 5 dias por semana. Os pacientes com dificuldades no cumprimento do plano terapêutico proposto, foram autorizados a realizar o tratamento uma vez por dia, apenas 3 ou 4 dias por semana. No entanto, foi observado que, em quatro dos cinco doentes, as angiectasias e a friabilidade não foram completamente resolvidas apenas com a OTHB. Estes utentes necessitaram de tratamento complementar com coagulação com árgon plasma (CAP) (6).

A CAP é uma terapia endoscópica frequentemente utilizada no tratamento da proctite rádica, uma consequência comum da radioterapia pélvica (RTP). No entanto, um efeito adverso a ter em conta na APC, é o desenvolvimento de úlceras retais em aproximadamente 50% dos casos. Neste sentido, foi publicado um caso clínico de um paciente de 72 anos com proctite rádica, que após ser submetido à CAP, desenvolveu uma úlcera retal que se revelou persistente, apesar dos tratamentos médicos convencionais realizados (enema de sucralfato tópico e messalazina em supositório). Face à refratariedade da úlcera ao tratamento, optou-se pela OTHB. Após 50 sessões de OTHB ao longo de 10 semanas, 100 minutos por sessão e 5 sessões por semana, observou-se uma resolução completa da úlcera retal, destacando a eficácia da OTHB neste contexto clínico (7).

Outro artigo em questão, responde ao estudo anterior de Laranjo *et al.*, que explorou o uso da OTHB na abordagem de úlceras retais após CAP. Os autores do comentário apresentam um caso adicional de uma paciente de 72 anos que, após várias sessões de CAP, desenvolveu múltiplas úlceras retais e uma estenose ulcerada no reto distal. A paciente cumpriu, durante 7 meses, 50 sessões de OTHB, tendo-se verificado uma resolução completa dos sintomas e cicatrização da úlcera. O artigo destaca a importância de selecionar as configurações adequadas durante a CAP para minimizar complicações, sugerindo que a coagulação prolongada pode ser uma das causas do desenvolvimento de úlceras após este procedimento (8).

Um estudo de caso de Custon T. Nyabanga *et al.*, que ilustra a eficácia da OTHB no tratamento da pouchite isquêmica refratária a antibióticos, apresenta um homem de 59 anos com antecedentes de colite ulcerosa (CU), tendo sido submetido a proctocolectomia total e reconstrução do trânsito intestinal com bolsa ileal em “J”. Posteriormente, desenvolveu pouchite crônica (PC), que não respondeu à terapêutica convencional com anti-inflamatórios e antibióticos. A endoscopia revelou inflamação das mucosas com ulcerações e regiões nodulares na porção distal da bolsa, sugerindo uma etiologia isquêmica para a pouchite. Dada a resistência do paciente aos tratamentos standard e a natureza isquêmica da sua condição, optou-se pela administração de OTHB (9).

Após 20 sessões de tratamento com oxigênio a 100% sob pressões de 2,5 a 3,0 ATA, observou-se uma melhoria significativa na inflamação mucosa, com uma resolução aproximada de 65% da inflamação. Acredita-se que a terapia funcione através do aumento da oxigenação tecidual, que por sua vez altera as vias inflamatórias e promove o reparo tecidual (9).

Em síntese, a abordagem da OTHB para condições gastrointestinais refratárias, como úlceras anastomóticas e complicações pós-RT, revela-se como uma área de estudo rica e promissora. Os casos clínicos apresentados fornecem evidências substanciais sobre a eficácia potencial da OTHB, indicando resultados positivos em termos de cicatrização e melhoria clínica.

No caso de úlcera isquêmica refratária após anastomose ileocólica, Pateria e Chong observaram uma cicatrização significativa após 30 sessões de OTHB.(5) Além disso, o estudo de Shoichi Yoshimizu *et al.* explorou a eficácia da OTHB em URIR, com resultados positivos em cinco pacientes (6).

Custon T. Nyabanga *et al.* apresentaram um estudo de caso sobre pouchite isquêmica refratária a antibióticos, onde 20 sessões de OTHB resultaram em uma melhoria significativa de aproximadamente 65% na inflamação mucosa (9).

Esses achados não apenas destacam a aplicabilidade prática da OTHB em situações desafiantes, mas também apontam para lacunas e oportunidades para investigações mais aprofundadas. A complexidade das condições gastrointestinais analisadas, combinada com a diversidade de respostas aos tratamentos convencionais, sublinha a importância de uma abordagem mais personalizada e voltada para terapias inovadoras.



## 4. Doença inflamatória intestinal

### 4.1. Colite Ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória crônica do cólon que apresenta desafios significativos na sua gestão clínica. Com uma prevalência crescente nas populações ocidentais, cerca de um quinto dos pacientes com CU tem pelo menos uma exacerbação aguda grave que necessita de hospitalização ao longo da vida. (10) Estima-se que a CU condicione impacto na qualidade de vida em cerca de 62% dos doentes, com 15% apresentando pelo menos uma agudização severa, e entre 10% a 30% a necessitar de colectomia (11).

O tratamento convencional, que inclui aminossalicilatos, corticosteroides, imunomoduladores e imunossupressores, não é eficaz em 20% a 40% dos pacientes, levando à necessidade de alternativas terapêuticas (11).

O tratamento convencional para a agudização severa da CU, envolve a administração de altas doses de corticosteroides intravenosos. No entanto, muitos pacientes não respondem a este regime tornando imperativa a utilização de outras armas terapêuticas, nomeadamente terapêutica biológica (ex. infliximab) (10).

Apesar destas intervenções, as taxas de falência à terapêutica médica de resgate podem chegar a 40-50% em 3 meses de hospitalização e até 70% em 3 anos, desta forma a colectomia torna-se inevitável em aproximadamente 45% dos pacientes em 5 anos após a hospitalização (10).

Recentemente, devido à elevada morbidade, complicações psicológicas e físicas relativas à cirurgia, a OTHB tem sido proposta como uma modalidade terapêutica adjuvante promissora para esta patologia (12).

No contexto da CU, a OTHB pode atuar de duas maneiras principais: aumentar a oxigenação nos tecidos inflamados, promovendo a cura e redução da hipoperfusão microvascular, e por outro lado, exercer efeitos imunossupressores pela redução dos linfócitos B e T nos tecidos linfáticos, atenuando a resposta inflamatória exacerbada característica da doença (13).

O estudo de Buchman *et al.*, destaca um caso de um homem de 24 anos com CU de envolvimento pan-cólico refratária ao tratamento médico, tendo-se optado por OTHB com

a realização de 30 sessões no total. No final da OTHB, verificou-se uma melhoria da sintomatologia, da qualidade de vida e endoscópica (13).

Dulai *et al.*, randomizaram 10 pacientes para receber 5 a 10 sessões de OTHB e 8 pacientes para controlo, além do tratamento padrão. A OTHB resultou numa melhoria significativa na resposta clínica e remissão clínica no 10º dia. As taxas de remissão endoscópica ao 10º dia e sobrevivência livre de colectomia aos 12 meses foram numericamente mais altas nos pacientes submetidos a OTHB. Além disso, verificou-se uma diminuição da necessidade de escalada para terapêutica médica de segunda linha nos doentes hospitalizados (14).

Num segundo estudo de Dulai *et al.*, 20 indivíduos foram inicialmente tratados com 3 sessões de OTHB de 90 min a 2,4 ATA e aqueles que responderam até o dia 3 foram randomizados para receber mais 2 sessões de OTHB, além do tratamento standard ou continuar com o tratamento standard isoladamente. Verificou-se uma redução significativa na média da pontuação parcial modificada de *Mayo* em doentes que receberam 2 sessões adicionais de OTHB em comparação com aqueles que receberam apenas tratamento *standard*. Neste estudo, 15% dos pacientes apresentaram eventos adversos menores relacionados à OTHB (14).

Neste contexto, o estudo de Dulai e colegas explorou a eficácia da OTHB como complemento ao tratamento padrão em doentes hospitalizados com agudizações de CU. Os resultados do estudo foram significativos, com 50% dos doentes no grupo de intervenção OTHB a alcançar remissão clínica no 5º e 10º dia, comparativamente a nenhum doente no grupo controlo. A melhoria dos sintomas foi observada precocemente (ao 3º dia) no grupo de intervenção, e não foram identificados problemas significativos com a segurança da OTHB (14).

Desta forma, demonstraram que a OTHB é bem tolerada e eficaz para pacientes internados devido a agudizações moderadas a severas de CU, poderá evitar colectomias urgentes e facilitar decisões mais informadas quanto à necessidade e ao *timing* de tratamentos médicos de resgate de segunda linha.

Nesse sentido, diante da crescente prevalência da CU e das limitações dos tratamentos convencionais, a OTHB surge como uma estratégia terapêutica inovadora. O seu impacto positivo nos resultados clínicos e o potencial para alterar o curso da doença justificam a consideração da OTHB como abordagem adjuvante.

A OTHB conduz melhorias significativas tanto na resposta clínica quanto na remissão clínica dos doentes. Adicionalmente, observa-se uma melhoria nas taxas de remissão endoscópica e na sobrevivência sem necessidade de colectomia ao longo de 12 meses com o uso da OTHB. Seis estudos envolvendo um total de 383 pacientes avaliaram a eficácia da OTHB na CU, sendo eles três ensaios controlados randomizados e três séries de casos não controlados (15). Todos os estudos incluíram pacientes com doença moderada a grave refratária às terapêuticas médicas *standard* e quatro de seis estudos avaliaram apenas pacientes hospitalizados. Os pacientes receberam entre 5 e 40 sessões de OTHB com pressões de 1.3-2.8 ATA, além das terapêuticas médicas *standard*. No total, a taxa geral de resposta clínica foi de 86% e a taxa de remissão clínica foi de 67%. Avaliações endoscópicas foram realizadas em apenas dois estudos. A melhoria endoscópica ocorreu em 32 de 32 pacientes de Bekheit *et al*, e 5 de 10 pacientes de Dulai *et al* (15–17).

## 4.2. Doença de Crohn

A DC, uma condição inflamatória intestinal crônica, pode manifestar-se em várias regiões do corpo, sendo as áreas perineal e cutânea particularmente desafiantes em termos de gestão clínica (18).

A DC metastática refere-se a uma manifestação muito rara, envolvendo lesões inflamatórias da pele, com achados histopatológicos (granulomas epitelióides) semelhantes à DC. Geralmente afeta as extremidades ou a pele intertriginosa, mas também pode afetar a face e os órgãos genitais. A prevalência exata é desconhecida devido à variedade de manifestações macroscópicas e à necessidade de biópsia para o diagnóstico definitivo. A DC metastática não reflete necessariamente a atividade luminal (19).

O tratamento desses indivíduos é desafiante. As opções descritas incluem metronidazol, azatioprina com corticoesteróides tópicos e terapêutica biológica, mas esses tratamentos foram relatados apenas em relatos de casos isolados. O tratamento também envolve frequentemente abordagens cirúrgicas, como desbridamento das lesões e terapia a vácuo, ou ressecção cirúrgica do mesorreto (19).

A abordagem da DC perineal é complexa, tanto do ponto de vista médico quanto cirúrgico. Tradicionalmente, a abordagem terapêutica para estas manifestações tem sido uma combinação de intervenções médicas e cirúrgicas (20). Muitos pacientes enfrentam

limitações físicas e sociais devido aos sintomas recorrentes e crônicos desta condição, tornando a gestão da doença um grande desafio não só para o utente mas também para os médicos. A ocorrência de múltiplas complicações incluindo estenose retal, abscessos perirretais e a subsequente necessidade de uma colostomia derivativas são bastante frequentes (18).

No estudo de Lansdorp *et al.*, foram analisados casos clínicos de pacientes com DC metastática submetidos a um protocolo de OTHB, consistindo em 40 sessões diárias, excluindo fins de semana, com uma duração de 80 minutos por sessão, administrado a 2,4 ATA. A OTHB foi usada como tratamento no caso de uma mulher de 48 anos com DC metastática refratária do períneo. Após o tratamento com OTHB, a extensão da sua doença perineal diminuiu substancialmente (19).

Outra doente com antecedentes de lesões perineais após proctectomia, foi submetida a uma cirurgia para excisão do mesorreto e fístula perineal complexa. Apesar da cirurgia, manteve úlceras persistentes na pele perineal e atividade inflamatória evidente na região perineal na ressonância magnética (RM). Neste contexto foi submetida a OTHB, tendo-se verificado, em 1 mês, a cicatrização completa da região cutânea envolvida, com concomitante redução da inflamação na RM. Após 3 meses, a paciente permaneceu assintomática e com uma melhoria na função sexual (19).

Outros casos com DC metastática apenas apresentaram uma ligeira melhoria com a realização da OTHB adjuvante a outros tratamentos (19).

Charles *et al.*, descrevem uma doente com DC com envolvimento extenso da região perineal, com extensão para áreas intertriginosas pélvicas, glúteas e da parede abdominal. Esta paciente apesar de múltiplas abordagens terapêuticas, não apresentou melhoria clínica significativa, tendo-se optado pela OTHB. Cada tratamento teve uma duração de 2h administrada a 2,4 ATA, 6 dias por semana e perfazendo um total de 67 sessões. Durante esse tempo verificou-se uma cicatrização completa das lesões. Por recorrência de algumas lesões foi necessária a realização adicional de sessões de OTHB. O intervalo mais prolongado entre os tratamentos foi de apenas 2,5 meses, contudo a paciente esteve paucissintomática e a extensão de sua doença cutânea foi mínima em comparação com sua condição antes da OTHB (18).

As abordagens terapêuticas atuais abrangem diversos procedimentos cirúrgicos, incluindo incisão, drenagem, fistulotomia, ileostomia derivativa e colostomia, com ou sem proctocolectomia. Além disso, a nutrição parentérica total pode ajudar certos indivíduos

com manifestações perineais e fistulizantes, embora haja risco de recidiva. Há também indicações de que doses elevadas de metronidazol podem ser benéficas para tratar a DC perineal (18).

Apresenta-se um caso de uma doente que, após 8 anos de tratamentos convencionais mal-sucedidos foi submetida a OTHB. Neste período a doente foi submetida a uma proctossigmoidectomia, mas a doença fistulizante recorreu após um curto período de tempo. Ao longo dos anos, ela recorreu várias vezes aos cuidados hospitalares para tratamento de abscessos e fístulas. Apesar de estar sob medicação de forma contínua, a sua condição piorou, com agudizações graves e lesões dolorosas. Após um episódio particularmente grave, e dada a semelhança das suas lesões cutâneas com lesões observadas noutras condições onde a OTHB é eficaz, optou-se por este tratamento. Após a introdução deste tratamento, a paciente apresentou uma remissão muito significativa da sintomatologia, com resolução das queixas e uma redução substancial na extensão da sua doença (20).

Apresentam-se mais dois casos clínicos, uma paciente com DC metastática e fístulas perianais e outra com fístulas perianais e retovaginais. Ambas as doentes, após serem sujeitas a 40 sessões de OTHB, apresentaram uma melhoria significativa, evitando intervenções mais invasivas. Com base nesses resultados, os autores colocam a OTHB como uma possível solução valiosa para doentes refratários, onde procedimentos mais invasivos, como a proctectomia, estão a ser considerados (21).

Além da OTHB, também se discutem outras opções de tratamento não farmacológicas para DII, como transplante de células-tronco (TCT) e transplante de microbiota fecal (TMF). O TCT, particularmente o TCT mesenquimais alógenas, é reconhecido como um tratamento aprovado para fístulas perianais complexas em DC, com potencial para induzir alterações na resposta imune na mucosa e restaurar tecidos danificados pela inflamação crónica (22).

O TMF é destacado como uma terapia emergente, dada a importância do desequilíbrio microbiano na patogénese da DII. O sucesso do TMF como terapia primária em doentes com DII é discutido, com uma taxa de sucesso global de 45% em 122 pacientes com DII, conforme evidenciado por uma revisão sistemática (22).

O ensaio *HOT-TOPIC* avaliou pacientes com DC que tinham fístulas perianais difíceis de tratar. Após 16 semanas de tratamento com OTHB, 65% apresentaram melhoria significativa, confirmado também por RM, que revelou melhorias na inflamação e fibrose.

60% dos pacientes tiveram uma resposta clínica e 20% estavam em remissão. O tratamento obteve uma boa compliance por parte dos pacientes. A melhoria clínica e radiológica da fístula perianal na DC, encontrada na semana 16 após o tratamento, foi mantida no acompanhamento de 1 ano (22).

Os pacientes do ensaio *HOT-TOPIC* eram mais resistentes a outros tratamentos. O estudo também observou uma queda significativa na pontuação *Perianal Activity Disease Index* (PDAI) no grupo de controlo, principalmente devido a intervenções cirúrgicas. Os grupos de controlo e tratamento não eram diretamente comparáveis. O estudo sugere que a OTHB poderá ser uma terapêutica exequível. Houve algumas limitações, como a falta de um grupo de controlo randomizado (22).

O estudo de *follow-up HOT-TOPIC*, investiga a eficácia da OTHB no tratamento de fístulas perianais em doentes com DC tendo sido estruturado como um ensaio de coorte intervencional prospetivo com um seguimento de 60 semanas. O estudo incluiu 20 pacientes com uma idade mediana de 34 anos, que apresentaram falência terapêutica com tratamento convencional durante mais de 6 meses. Os participantes foram submetidos a 40 sessões de OTHB, e os resultados foram avaliados 16<sup>a</sup> e 60<sup>a</sup> semana. Os resultados revelaram uma melhoria significativa nos índices de atividade de doença perianal e nos índices de *Van Assche* modificados na 16<sup>a</sup> semana, que se mantiveram significativamente mais baixos na 60<sup>a</sup> semana, comparativamente aos valores basais. Na 16<sup>a</sup> semana, 13 pacientes apresentaram doença perianal inativa, número que diminuiu para 12 na semana 60. A resposta clínica foi observada em 12 e 13 pacientes, respetivamente, nas 16<sup>a</sup> e 60<sup>a</sup> semana, com quatro pacientes alcançando remissão clínica em ambos os pontos temporais. A melhoria bioquímica significativa foi observada na 16<sup>a</sup> semana, mas não se manteve na 60<sup>a</sup> semana (23).

De destacar que, os resultados a longo prazo revelaram uma melhoria inicial sustentada após 1 ano. Especificamente, 20% dos pacientes atingiram fibrose de doença fistulizante complexa sem outros sinais de atividade, sugerindo cicatrização profunda. Adicionalmente, 60% dos indivíduos tiveram doença perianal inativa na semana 60. A terapia demonstrou benefícios consistentes a curto e longo prazo, tornando-a uma opção valiosa a considerar na prática clínica (23).

A revisão sistemática de Jeffrey McCurdy e colaboradores incluiu 19 estudos com um total de 809 pacientes. Os resultados indicaram taxas de remissão clínica de 87% para a CU, 88% para DC luminal, 60% para DC perianal, entre outros. Além disso, 15% dos doentes manifestaram eventos adversos menores relacionados à OTHB. As menores taxas

de resposta e remissão clínica ocorreram em indivíduos com distúrbios do reservatório (65% e 30%) e DC perianal (75% e 60%), respectivamente. Isso não é surpreendente, pois ambos os tipos de doença são considerados entre os fenótipos mais difíceis de tratar (22).

No entanto, a qualidade da maioria dos estudos foi considerada baixa devido à falta de braços comparativos e descrições inadequadas de intervenções concomitantes. Em conclusão, embora exista evidência limitada de alta qualidade, a OTHB parece ser segura e está associada a taxas significativas de remissão clínica em vários fenótipos de DII. No entanto, são necessários ensaios clínicos randomizados bem projetados para confirmar os benefícios da OTHB na DII (15).

No estudo piloto conduzido no Departamento de Gastreenterologia do *All India Institute of Medical Sciences* em Nova Deli, procurou avaliar a eficácia e segurança da terapia de OTHB em pacientes com DC estenosante do intestino delgado. 14 indivíduos (idade média de 42,9 anos; 50% do sexo masculino) cumpriram 168 sessões de OTHB. A maioria dos doentes tinha estenoses, e um apresentava adicionalmente uma fístula enterocutânea. A mediana do número de sessões de OTHB foi de 11, administradas ao longo de uma mediana de 4 semanas (24).

Após 2 meses de *follow-up*, 64.2% dos pacientes apresentaram resposta clínica, 50% entraram em remissão clínica e 57.1% mantiveram resposta clínica sem corticoterapia. Aos 6 meses, 64% dos pacientes estavam em remissão clínica e 57.1% mantiveram a resposta sem corticoterapia. Verificou-se uma melhoria significativa nos scores *Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* aos 2 meses e uma tendência de melhoria aos 6 meses. O nível de hemoglobina melhorou ligeiramente, mas não de forma significativa, e não houve melhoria no nível de albumina sérica. Foi realizada RM em 8 pacientes após 6 meses, comparando com o status inicial: 50% melhoraram, 37.5% mantiveram-se estáveis e 12.5% piorou após a terapia (24).

Uma das formas de manifestações extraintestinais da DC é o envolvimento da região anogenital, nomeadamente a doença de Crohn vulvar (DCV). A DCV pode surgir de duas formas distintas: propagação contígua, que se manifesta como fistulação do trato gastrointestinal, ou propagação metastática, que pode ser confundida com infeções cutâneas ou dermatoses inflamatórias. Esta última forma, caracterizada por sintomas como edema, prurido, eritema e fissuras dolorosas, é a apresentação mais comum da DCV (25).

As fístulas retovaginais (FRVs), que afetam até 10% das pacientes do sexo feminino com DC, representam uma complicação impactante e desafiante. O estudo realizado no *Amsterdam University Medical Centre*, relatou 10 pacientes com DCV grave que foram submetidos a OTHB, cumprindo 30 sessões diárias de OTHB. Este estudo concluiu que embora a OTHB fosse uma opção de tratamento viável e segura, não resultou na resolução das fístulas ou na melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes três meses após a terapia, uma vez que duas doentes interromperam o tratamento devido a eventos adversos (barotrauma e claustrofobia), enquanto 6 de 8 tiveram pelo menos uma resposta parcial ao tratamento. Além disso, foi também observada fadiga associada ao tratamento. Este estudo específico sugere que a OTHB pode não ser a modalidade de tratamento mais eficaz para FRVs em doentes com DC, especialmente em casos refratários a outros tratamentos (25).

Outro estudo realizado por Lansdorp *et al*, explora a eficácia da OTHB no tratamento de FRVs em doentes com DC. O estudo foi conduzido no *Amsterdam University Medical Centre* e envolveu a administração de 30 sessões diárias de OTHB a pacientes elegíveis com FRVs ativas. Embora o tratamento tenha sido exequível e bem tolerado, não houve encerramento clínico após 1 e 3 meses de tratamento em nenhuma das doentes, nem se verificou uma melhoria na qualidade de vida. Esses resultados são desanimadores, principalmente porque a OTHB mostrou efeitos positivos na DII e nas fístulas perianais. Além disso, foram relatados eventos adversos relacionados ao tratamento também já verificados em estudos anteriores, incluindo claustrofobia e fadiga (26).

Em última análise, num cenário em que tratamentos convencionais falham, a OTHB surge como uma alternativa válida, proporcionando melhorias significativas em alguns pacientes. Pacientes refratários com DC metastática e lesões perineais demonstraram respostas clínicas positivas após sessões de OTHB, culminando em processos cicatriciais substanciais e aprimoramento notório da qualidade de vida.

Dois estudos não controlados e observacionais com 250 pacientes, avaliaram a eficácia da OTHB na DC luminal. Os pacientes eram refratários à terapia biológica num estudo de Agrawal *et al*, mas o de Grigor'eva *et al*, não relatou a exposição a fármacos. No total, 86% dos pacientes alcançaram resposta clínica (15). Remissão clínica e endoscópica foram relatadas no estudo de Agrawal *et al.*, com remissão clínica em 7 de 8 pacientes, e cicatrização endoscópica em 5 de 5 pacientes (27).

Dez estudos não controlados e observacionais, totalizando 118 pacientes, avaliaram a eficácia da OTHB em pacientes com DC perianal refratária ao tratamento médico, incluindo 5 estudos com pacientes refratários à terapia biológica. No total, a OTHB foi associada a uma taxa global de resposta clínica de 75% e uma taxa de remissão clínica de 55%. Não foram observadas diferenças significativas nos resultados em análises de sensibilidade que excluíram estudos nos quais os pacientes não foram expostos a biológicos, estudos com bolsas ileais e estudos com menos de 10 pacientes. Em pacientes com FRVs, a resposta clínica ocorreu em 5 de 8 pacientes, e a remissão clínica ocorreu em 3 de 8 pacientes (15).

Por fim, apenas 4 estudos, num total de 37 pacientes, avaliaram radiograficamente a cicatrização de fístulas por RM pélvica. Agrawal *et al* descobriram que 3 de 4 pacientes obtiveram resolução completa dos tratos fistulosos, e 1 de 4 pacientes resolução parcial dos tratos fistulosos (27). Piotrovicz *et al* demonstraram que todos os 7 pacientes apresentaram uma melhoria nos tratos fistulosos por RM pélvica.(15) Por último, Lansdorp *et al*, relataram uma diminuição significativa na pontuação modificada de *van Assche* de 9,2 para 7,3 (19).



## 5. Pouchite e fistulização da bolsa

A pouchite é uma complicação importante que afeta pacientes com CU submetidos a proctocolectomia com reconstrução de trânsito intestinal com bolsa ileal. A incidência de pouchite aguda (PA) é de 20% após 1 ano e chega a até 40% após 5 anos. A etiologia da pouchite é multifatorial, envolvendo uma resposta imune anormal a um microbioma intestinal desequilibrado em indivíduos geneticamente suscetíveis. (28) Os sintomas associados à pouchite incluem aumento da frequência de dejeções, urgência defecatória, tenesmo, incontinência, retorragias, cólicas abdominais, febre, mal-estar e desconforto pélvico (29).

Os doentes com PA geralmente apresentam boa resposta ao tratamento com antibióticos. Tanto a ciprofloxacina, como o metronidazol são vistos como tratamento inicial preferido para PA. A pouchite crônica resistente a antibióticos (PCRA) é caracterizada pela persistência dos sintomas, apesar de um curso superior a quatro semanas de antibioterapia, uma condição que se desenvolve em cerca de 10% dos pacientes e representa um desafio terapêutico. O tratamento inicial da PC idiopática consiste em agentes tópicos como o 5-ASA, seguidos por formulação oral do 5-ASA se ausência de resposta ao fim de 4 semanas. A corticoterapia tópica e budesonida oral são reservados para doentes que não responderam à terapia com agentes tópicos e orais 5-ASA. Imunomoduladores como azatioprina, 6-mercaptopurina e agentes anti-fator de necrose tumoral, incluindo infliximab ou adalimumab, são recomendados nos casos refratários à budesonida oral (29).

Antes de iniciar qualquer tratamento para esta entidade, é crucial excluir outras causas possíveis, como obstrução da saída da bolsa, estenoses, fistulas da bolsa, entre outras (28).

O tratamento desta condição constitui um desafio devido à sua raridade e à falta de estudos robustos, frequentemente implicando uma ileostomia permanente ou cirurgia de reconstrução do reservatório, ambas com morbidade significativa. De forma notável a OHTB é mencionada como uma das intervenções que sugeriram alguma eficácia no tratamento da PCRA (28).

A PCRA é então uma complicação desafiadora que requer uma abordagem terapêutica combinada. Nesse domínio, a OHTB surge como uma opção, reforçando a sua importância no arsenal terapêutico do gastroenterologista (28).

Um estudo de caso de Custon T. Nyabanga *et al.*, ilustrou a eficácia da OTHB no tratamento da PCRA. Apresentando um caso de um homem de 59 anos com CU, submetido a proctocolectomia total e reconstrução em bolsa ileal em J. Posteriormente, desenvolveu PC, que não respondeu a tratamentos convencionais com anti-inflamatórios e antibióticos. O estudo endoscópico revelou uma mucosa inflamada com ulceração e áreas nodulares na porção distal da bolsa, sugerindo uma etiologia isquêmica para a pouchite. Dada a refratariedade do paciente ao tratamento *standard* e a natureza isquêmica da sua doença, optou-se pela administração de OTHB, continuando com 5-ASA e hidrocortisona. Após 20 sessões de tratamento OTHB sob pressões de 2,5 a 3,0 ATA, com duração de 60-90 minutos por sessão, observou-se uma melhoria significativa na inflamação mucosa, com uma resolução aproximada de 65% da inflamação (9).

Outro estudo retrospectivo de Badar Hasan *et al.*, incluiu doentes adultos com DII que desenvolveram PCRA após anastomose ileoanal com bolsa ileal (AIBI) e que receberam OTHB entre janeiro de 2015 e outubro de 2019. Neste foi considerado doentes diagnosticados com pouchite e condições associadas, usando o critério *modified pouchitis disease activity index* (mPDAI) de 12 pontos. As duas principais indicações para a utilização do OTHB foram a pouchite e doença fistulizante. Antes do tratamento, a média do score mPDAI era de 9,77, que diminuiu para 5,44 após a terapia. Observaram-se melhorias na sintomatologia e nos achados endoscópicos dos doentes após o OTHB, usando o mPDAI como referência. Dos 46 pacientes analisados, 29 apresentaram melhoria da sintomatologia com a OTHB, e 11 destes apresentaram resolução total dos sintomas após o tratamento. Isso levou a uma redução significativa no *score* médio de sintomas mPDAI, de 3,19 para 1,91. Após a OTHB, verificou-se uma melhoria significativa nos resultados endoscópicos da pouchite. Além disso, 13 dos 24 doentes com fístula tiveram uma cicatrização total (29).

Hamna Fahad e colaboradores conduziram um estudo retrospectivo envolvendo 21 pacientes que foram submetidos a AIBI e desenvolveram complicações relacionadas à bolsa, como pouchite ou fístulas, não responsivas ao tratamento médico *standard*. A intervenção central do estudo foi a administração de OTHB. Foi aplicada seguindo diretrizes estabelecidas. A câmara foi pressurizada entre 2,0 e 2,4 ATA, cada paciente foi submetido a OTHB, e cada sessão teve duração de 90 minutos, com *air breaks* já determinadas, somando um máximo de 30 sessões ao longo de 8 semanas. Os resultados foram evidentes: o mPDAI demonstrou uma diminuição significativa após o tratamento com OTHB, reduzindo 9 para 5. Também ocorreu uma redução na avaliação endoscópica por mPDAI de 5 para 2. Além disso, dos 9 pacientes que apresentavam fístulas com

drenagem ativa no início do estudo, 7 (77,8%) demonstraram resolução completa das fístulas após a terapia (30).

Num total de dois estudos observacionais retrospectivos foi avaliada a eficácia OTHB em distúrbios relacionados com a bolsa em doentes com DII que não responderam a antibióticos e/ou terapias convencionais. O primeiro estudo de Hasan *et al*, incluiu 47 pacientes, enquanto o segundo estudo de Fahad *et al*, incluiu 21 pacientes com distúrbios da bolsa (29,30). A OTHB esteve associada a uma redução significativa nos sintomas e subscores endoscópicos do índice de atividade da doença da bolsa, em ambos os estudos. No total, a taxa global de resposta clínica foi de 65% e a taxa de remissão clínica foi de 31% para distúrbios inflamatórios relacionados com a bolsa (15).

Em síntese, sendo a pouchite uma complicação comum em pacientes com CU submetidos a proctocolectomia, e apresentando desafios significativos, especialmente quando crónica e resistente a antibióticos, a OTHB emerge como uma promissora alternativa terapêutica para a doença na falência das estratégias convencionais.



## 6. Pneumatose intestinal

A PI é uma condição rara caracterizada pela presença de quistos de gás na parede intestinal. A patogênese da PI, embora não totalmente elucidada, é frequentemente associada a causas mecânicas e bacterianas, com bactérias produtoras de gás infiltrando-se na submucosa intestinal. A PI não é um diagnóstico clínico, mas um achado físico ou imagiológico, muitas vezes devido a uma condição patológica. Fatores como dano na mucosa, aumento da pressão intraluminal, presença de bactérias e acumulação de gás durante uma doença podem resultar em acumulação de gás nas paredes do tubo digestivo (31).

A PI pode ser categorizada em dois tipos: idiopática ou secundária a uma patologia subjacente, como doença pulmonar obstrutiva crônica, lúpus eritematoso sistêmico, DII, entre outras. De acordo com Koss e colaboradores, 15% dos casos são idiopáticos, enquanto 85% são secundários (32).

A etiologia não é clara, existindo três teorias sobre a origem do gás nesses quistos: origem do próprio intestino, ser produzido por microrganismos ou provir dos pulmões. Esta última teoria sugere que o gás pulmonar migra para o intestino através dos vasos sanguíneos em certas patologias pulmonares. A maioria dos doentes não apresentam sintomas, mas em alguns casos podem surgir sintomas como vômitos, distensão abdominal, dor, diarreia e obstipação. A nível sérico, indicadores como um pH inferior a 7,3, nível de bicarbonato abaixo de 20 mEq/L e nível de lactato acima de 2 mmol/L são considerados sinais de mau prognóstico (33).

Para tratar a PI, as alternativas incluem o uso de antibióticos, dietas específicas e oxigenoterapia. Tratamentos imunossupressores, incluindo corticoterapia, pareceram ser eficazes em alguns dos casos descritos e foram capazes de suprimir a vasculopatia na fase inicial da PI. A intervenção cirúrgica é considerada apenas em situações onde o tratamento médico não é eficaz ou em casos de complicações graves, como obstrução, hemorragia intestinal, peritonite e sépsis. Não existem estudos definitivos sobre a eficácia dos antibióticos para esta entidade, mas há relatos de melhoria após a sua utilização, especialmente com metronidazol, administrado em doses de 500 mg oralmente três vezes ao dia (34).

A OTHB acelera a eliminação dos gases inertes contidos nestes quistos (H<sub>2</sub> e N<sub>2</sub>) de múltiplas formas: primeiro, o aumento da pressão ambiente diminui o volume da

cavidade gasosa, pelo efeito da lei de *Boyle*, retornando a parede intestinal a um estado de estiramento mais fisiológico; segundo, a compressão desencadeia um aumento da pressão parcial dos gases inertes, criando um gradiente de difusão que favorece a saída dos gases para a corrente sanguínea (e conseqüente eliminação por via inalatória), pelo efeito da *lei de Henry*; terceiro, a OTHB cria o efeito da "janela de oxigênio", no qual o O<sub>2</sub> é retido no quisto e posteriormente utilizado no metabolismo celular, resultando num diferencial de pressões parciais de O<sub>2</sub> entre o sangue arterial (maior PO<sub>2</sub>) e venoso (menor PO<sub>2</sub>) que amplifica ainda mais o gradiente de pressões parciais que favorece a saída dos gases inertes (35).

Além disso, a oxigenação tecidual aumentada pelo OTHB pode facilitar a atividade fagocítica e atingir diretamente os organismos produtores de gás por meio do comprometimento anaeróbico (33). A inalação de oxigênio de alta concentração aumenta a concentração de oxigênio arterial, que desloca o nitrogênio nas lesões enfisematosas. O oxigênio substituído é absorvido pelos tecidos e capilares, resultando na resolução do enfisema (32).

Num estudo de Jean-Louis Frossard *et al.*, foi estudado um homem de 56 anos, que apresentava PI sintomática resistente refratária a tratamentos convencionais, incluindo antibióticos e dieta. Foi proposta a OTHB como modalidade terapêutica. Foram realizadas 17 sessões diariamente por 90 minutos a 2,5 ATA. A eficácia desta terapêutica foi evidenciada através de colonografia por tomografia computadorizada (TC), uma ferramenta diagnóstica valiosa na avaliação e monitorização da resposta ao tratamento, que revelou uma diminuição significativa no tamanho e número dos quistos de gás após o tratamento. Estas imagens serviram como testemunho visual da resposta positiva do doente à OTHB, demonstrando uma quase completa normalização da anatomia intestinal (34).

Em 2017 Evan Calabrese *et al.*, relata um caso clínico significativo de PI numa utente com esclerodermia subjacente. Com o agravamento da PI pela esclerodermia, a doente manifestou sintomas impactantes como dispneia, náusea e distensão abdominal, que não resolveram com terapêuticas convencionais. No entanto, a introdução da OTHB resultou numa recuperação significativa após apenas três sessões, tendo sido administrada diariamente, 2 horas por sessão, a 2 ATA, verificando-se uma diminuição da distensão abdominal (diminuiu de uma circunferência de 111,5 cm para 102 cm). A doente conseguiu reiniciar a alimentação oral e interromper a nutrição parentérica total e todas as restantes medidas restritivas de mobilidade impostas por essas intervenções pouco depois da conclusão de apenas três tratamentos de OTHB (35).

Shimada *et al.*, aplicou OTHB num doente com PI, 2 vezes por dia durante 30 dias, conseguindo eliminar as lesões clínicas e endoscópicas. Utilizou para tratamento padrão a OTHB a 2-3 ATA por 60 a 120 min/dia. A duração do tratamento variou de 3 a 33 dias. A PI foi resolvida em 11 doentes e melhorou nos outros 4 pacientes, sem eventos adversos graves em nenhum paciente (33).

Em 2004, Togawa e colaboradores analisaram 7 pacientes com PI tratados com OTHB e outros 20 tratados com oxigénio a 1 ATA (sem uso de OTHB). Os pacientes submetidos ao oxigénio 1 ATA foram tratados por um período de 1 a 35 dias, com uma média de 14,6 dias. Por outro lado, os que foram tratados com OTHB tiveram um período de tratamento bastante menor, entre 1 a 8 dias, com uma média de 4,7 dias (33).

Em síntese, a revisão dos estudos destaca consistentemente a eficácia potencial OTHB no tratamento da PI, especialmente em casos associados à esclerodermia. Dados clínicos, como o estudo de Jean-Louis Frossard *et al.*, indicam redução significativa dos quistos de gás após 17 sessões diárias de OTHB (36). Evan Calabrese *et al.* observaram uma recuperação notável após apenas três sessões em uma paciente com esclerodermia (35). Resultados positivos foram replicados em pacientes com esclerodermia submetidos a 5 a 8 sessões de OTHB, conforme destacado por Togawa *et al.* e Satoh e colaboradores. Shimada *et al.* relataram a eliminação de lesões clínicas e endoscópicas em um paciente e melhorias em 11 outros, sugerindo uma resposta favorável à OTHB (37). Comparativamente, o estudo de Togawa e colaboradores evidenciou um significativo encurtamento do período de tratamento com OTHB (média de 4,7 dias) em comparação com O<sub>2</sub> a 1 ATA (média de 14,6 dias).

Essas descobertas destacam a OTHB como uma abordagem terapêutica prometedora para pacientes com PI, sugerindo ser uma abordagem terapêutica transformadora e inovadora para os doentes.



## 7. Proctite e lesões intestinais por radiação

A proctite crónica por radiação (PCR) é frequentemente identificada como uma complicação tardia pós RTP e pode manifestar-se muito tempo depois do tratamento inicial, sendo reportada em cerca de 20% dos casos. A PCR é uma lesão crónica inflamatória da mucosa e submucosa, que ocorre no trato intestinal no local irradiado. A patofisiologia da PCR é complexa e ainda não foi totalmente compreendida. O stress oxidativo causado por espécies reativas de oxigénio (ROS) contribui para a endarterite obliterante, levando à isquemia local e formação de fibrose (38).

O tratamento oncológico, pode levar a efeitos colaterais significativos no sistema GI. Estes efeitos, que variam desde a inflamação e ulceração da mucosa podem ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. Infelizmente, muitos destes eventos colaterais são subdiagnosticados ou não tratados adequadamente, em parte devido à falta de diretrizes claras da sua gestão (39).

A probabilidade dos pacientes virem a desenvolver PCR está relacionada com o volume de irradiação, dose total de RT, técnica de RT e dose por fração. Está demonstrado, em vários estudos, uma correlação positiva entre a dose total de RT no reto e bexiga e a gravidade das complicações resultantes (6). Geralmente, é sugerida a realização de uma retossigmoidoscopia para identificar a origem do problema. Nos primeiros anos após a RT, é recomendável evitar biópsias, particularmente as retais anteriores, devido ao elevado risco de formação de fístulas e à baixa probabilidade de obter dados significativos (40).

A PCR tem boa resposta a tratamentos com loperamida, fibras, agentes expansores de volume fecal, antioxidantes (como as vitaminas A, E e C) e/ou antibióticos, como o metronidazol. Caso não haja resposta favorável, pode recorrer-se a enemas de sucralfato. Em situações mais severas, com hemorragia persistente, procedimentos químicos ou térmicos podem ser eficazes. Procedimentos cirúrgicos devem ser vistos como uma última opção, sendo recomendados apenas em casos de fístulas e estenoses refratárias, uma vez que resultam em complicações pós-operatórias graves, como sépsis, deiscência de ferida cirúrgica, obstrução intestinal e fístulas retais de novo (40).

Nos últimos anos, a medicina tem explorado novas abordagens terapêuticas para tratar a PCR. Se estiver disponível, a OHTB poderá ser uma possível alternativa. Diversos estudos clínicos têm investigado a eficácia desta terapêutica no contexto da PCR.

Um ensaio clínico randomizado conduzido por Clarke *et al.* demonstrou uma melhoria significativa na cicatrização em pacientes com PCR refratária após a intervenção com OTHB. Adicionalmente, uma revisão sistemática da *Cochrane* corroborou a eficácia da OTHB, sublinhando um aumento da remissão, ou melhoria sintomática em pacientes tratados com esta modalidade (40).

Shoichi Yoshimizu e colaboradores exploraram a eficácia da OTHB em cinco utentes com URIR. As sessões consistiam em administrar 100% de oxigénio por 60 minutos a 2,5 ATA, 1 vez por dia durante 5 dias por semana. A eficácia foi avaliada por endoscopia de vigilância a cada 3 meses até à cicatrização das úlceras e a cada 6 meses após (6). Os resultados foram ótimos com melhoria significativa e uma resolução completa das úlceras após o tratamento nos cinco pacientes. No entanto, foi observado que, em quatro dos cinco pacientes, as angiectasias e a hemorragia não foram completamente resolvidas apenas com a OTHB, necessitando de tratamento adicional com CAP (6).

É importante ressaltar que após a RTP, 50% dos pacientes apresentam hemorragia, porém, em menos de 6% dos casos, essa hemorragia afeta significativamente a qualidade de vida a ponto de necessitar de intervenção. Com o passar do tempo, geralmente entre 5 a 10 anos, as telangiectasias tendem a cicatrizar espontaneamente (39).

Aanderud *et al.*, observaram que, de 38 pacientes com PCR, 23 indicaram uma melhoria nos seus sintomas ao preencher um questionário sobre a sua qualidade de vida entre 3 a 15 meses após a terapia OTHB. Além disso, uma análise retrospectiva da terapia OTHB em 36 pacientes com enterite por radiação mostrou que 66% atingiu uma melhoria clínica que persistiu durante 4 anos de *follow-up* (41).

Dentro deste contexto, a OTHB surge como uma intervenção auspiciosa, especialmente para complicações como a hemorragia GI e/ou angiectasias induzidas por radiação (39).

O artigo de H. Jervoise *et al.*, sugere a OTHB como uma opção terapêutica para pacientes que apresentam sintomas GI crônicos após a RT, sublinhando a sua eficácia no tratamento destas complicações. A OTHB pode reverter mudanças progressivas causadas pela RT e pode melhorar outros sintomas como os urinários. Provavelmente é o tratamento de escolha para hemorragias induzidas por RT que ocorrem em múltiplos locais ao longo do intestino delgado e/ou cólon. Estão a surgir dados sobre o papel da OTHB no tratamento de pacientes com obstrução subaguda devido à fibrose induzida por radiação. As suas desvantagens incluem o seu carácter moroso (8 semanas de tratamento

diário), um e os pacientes podem precisar viajar longas distâncias até a unidade mais próxima (39).

Em suma, a avaliação da literatura destaca a OTHB como uma alternativa promissora no tratamento destes doentes, oferecendo melhorias significativas em complicações refratárias.

Estudos, como o ensaio clínico randomizado de Clarke *et al.*, evidenciam a eficácia da OTHB na cicatrização de casos refratários de PCR. Sessões diárias de OTHB a 2,5 ATA durante 5 dias/semana demonstraram uma melhoria significativa e resolução completa das URIR, conforme estudo de Shoichi Yoshimizu e colaboradores (42).

Contudo, a aplicação prática da OTHB enfrenta limitações, como a disponibilidade restrita de instalações especializadas e custos associados, além da necessidade de tratamento diário por até 8 semanas. O estudo de H. Jervoise *et al.* sugere a OTHB como opção terapêutica preferencial para complicações gastrointestinais pós-radioterapia, porém ressalta também desafios logísticos e económicos (43).



## 8. Pioderma gangrenoso

O Pioderma gangrenoso (PG) é uma doença cutânea rara, com uma prevalência aproximadamente de 2%, caracterizada por um processo necrótico destrutivo, doloroso e progressivo, frequentemente associada à DII (44). Apesar da maioria dos casos de PG estarem associados à CU, o PG não está intimamente relacionado à atividade da colite e pode desenvolver-se mesmo após colectomia (45).

O diagnóstico é desafiante e principalmente clínico, tornando a biópsia da lesão muitas vezes desnecessária. A forma clássica apresenta-se com ulceração rapidamente expansiva caracterizada por uma borda violácea elevada com uma base necrótica edemaciada (44). O tratamento visa a cicatrização rápida, redução da inflamação, alívio da dor e prevenção de infecção, geralmente feito com corticoterapia local ou um inibidor de calcineurina. Em casos refratários, a OTHB surge como uma opção terapêutica promissora, proporcionando benefícios significativos no tratamento do PG refratário (46–48).

O PG pode ser uma condição desafiante de gerir. A patogénese da PG não é bem compreendida, resultando na falta de diretrizes concretas para o tratamento (47).

No contexto da prática clínica do gastroenterologista, o estudo de Rui de Sousa Magalhães *et al.*, destaca-se a abordagem de um caso de uma mulher de 42 anos com CU do hemicólon esquerdo que desenvolveu PG numa ferida ulcerada persistente na superfície gemelar da perna esquerda. O PG foi refratário a várias abordagens terapêuticas, incluindo cuidados com a ferida, prednisolona oral, infliximab e adalimumab. Além disso, verificou-se um agravamento clínico devido a uma sobreinfecção por *Pseudomonas aeruginosa* (46).

Após o tratamento da sobreinfecção e a persistência da PG, foi proposta a utilização de OTHB adicionalmente ao adalimumab semanal. Após 60 sessões de OTHB, a paciente atingiu remissão completa da PG e recuperação da função do pé esquerdo (46).

Wilson Albieri Vieira *et al.*, apresentam uma doente de 15 anos, com diagnóstico de PG há 2 anos, sob prednisona 40mg/dia e ciclosporina 200mg/dia por 8 meses. A doente apresentava úlceras extremamente dolorosas pelas quais foi medicada com hidrocortisona 200mg/dia e ciclosporina 200 mg/dia. Contudo, ocorreu uma exacerbação das lesões ao final de 3 semanas. Perante a gravidade do caso e da rápida progressão das lesões, foi

prescrita a utilização de OTHB diária a 2,5 ATA durante 90 minutos, num total de 10 sessões, com excelente resposta (48).

Um estudo de caso de Hyun Il Seo *et al*, relata um homem de 67 anos com historial de CU, e presença de lesões ulcerosas em ambas as regiões pré-tibiais. Foi submetido a desbridamento cirúrgico das lesões ulcerosas, bem como a OHTB por 120 minutos a 2.4 atmosferas, totalizando 29 sessões de OTHB em 3 meses, a par com tratamento tópico e sem antibióticos sistémicos. Posteriormente, constatou-se uma resolução total das lesões ulcerosas do paciente e a CU manteve-se em remissão (45).

Vieira WA *et al*, relataram a recuperação total de um PG inguinal refratário a corticoterapia oral e intravenoso e ciclosporina, após 10 sessões de OTHB. Niezgoda JA *et al*, relataram a utilização bem-sucedida da OTHB como terapia adjuvante à prednisolona e ao desbridamento cirúrgico. Chiang IH *et al* relataram excelentes resultados do PG, incluindo cicatrização de feridas, diminuição da dor e redução das doses de corticosteroides sistémicos após 12 sessões de OTHB. Altunay I *et al*, propuseram um protocolo para PG refratário consistindo em reparo cirúrgico primário da ferida, seguido por 15 sessões de OTHB com sucesso (46).

Nesse sentido, o PG representa um desafio clínico, especialmente quando refratário às terapias convencionais, surgindo a OTHB como uma alternativa terapêutica prometedora. Nos vários estudos de caso presentes na literatura, o tratamento com OTHB, mostrou tratar efetivamente as úlceras de PG e reduzir a dor associada ao PG.

O estudo de casos de Rui de Sousa Magalhães *et al*. destaca uma mulher com PG refratário que alcançou remissão completa após 60 sessões de OTHB, demonstrando a eficácia dessa modalidade terapêutica (49). Outros autores, como Wilson Albieri Vieira *et al*. e Hyun Il Seo *et al*., corroboram a eficácia da OTHB em casos graves de PG refratário. Relatos adicionais de Vieira WA *et al*., Niezgoda JA *et al*., Chiang IH *et al*., e Altunay I *et al*. indicam resultados positivos, incluindo recuperação total, redução da dor e cicatrização de feridas, reforçando a utilidade da OTHB como terapia adjuvante (44,45,48).

Embora as limitações práticas da OTHB sejam reconhecidas, a ausência de diretrizes claras para o tratamento do PG refratário destaca a relevância dessa abordagem. Diante dessas considerações, a OTHB emerge como uma alternativa eficaz, oferecendo benefícios substanciais na qualidade de vida e alívio de sintomas em pacientes com PG refratário associado à DII.

## 9. Efeito na microbiota e mal-absorção intestinal

Os microorganismos bacterianos que habitam o trato intestinal formam uma comunidade complexa dominada por organismos anaeróbios obrigatórios dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*. Embora a microbiota intestinal nos humanos seja geralmente estável em composição, alterações induzidas pelo hospedeiro, por exemplo, por uma mudança na dieta ou inflamação intestinal, podem alterar tanto a composição quanto a função da microbiota (50).

O nicho intestinal é em grande parte desprovido de O<sub>2</sub>. Várias linhas de evidência implicam tanto bactérias aeróbicas quanto anaeróbicas facultativas no desenvolvimento do ambiente anaeróbico (50). A OTHB induz alterações significativas na composição e metabolismo do microbioma intestinal, provocando uma redução na diversidade microbiana, com um aumento proporcional na presença de *Firmicutes* (51). De forma significativa, observa-se um aumento no ácido biliar secundário, ácido litocólico, e uma diminuição na taxa aderente ao muco, levando a níveis elevados de mucina 2 (MUC2) pós-OTHB. O MUC2 é uma mucina secretada que desempenha um papel crucial na formação da camada de muco que protege o epitélio intestinal, sugerindo que a OTHB possa fortalecer a barreira mucosa intestinal (51).

Um achado particularmente interessante foi a associação ao nível da espécie *Akkermansia muciniphila* e a resposta à OTHB. Esta bactéria tem sido associada a efeitos benéficos na saúde intestinal, e as variações ao nível da espécie podem influenciar positivamente a eficácia da OTHB (51).

A síndrome do intestino curto refere-se à má absorção secundária à extensa ressecção intestinal. A sua gravidade depende da extensão e local da ressecção, preservação da válvula ileocecal, grau de adaptação do intestino remanescente e também da atividade do processo de doença subjacente (41). O magnésio (Mg<sup>2+</sup>) é geralmente absorvido no íleo distal e os pacientes que sofreram ressecção dessa porção estão em risco de hipomagnesemia, por exemplo, na DC (41). Um estudo de James E. Huddy *et al*, observou logo após o uso de OTHB, um aumento no nível sérico de Mg<sup>2+</sup>, uma redução na necessidade de Mg<sup>2+</sup>, uma redução no débito do estoma e ganho de peso. Esta melhoria sérica do Mg<sup>2+</sup> foram mantidos por pelo menos 4 anos (41).

Por outro lado, a adaptação do intestino delgado refere-se ao processo de aumento da capacidade de absorção por unidade de comprimento que ocorre após a ressecção do intestino delgado. O processo é mais acentuado no íleo do que no jejuno. As criptas ileais aprofundam-se e as vilosidades alongam-se, tornando-se 'jejunizadas' na sua morfologia. O intestino também se alonga e aumenta de diâmetro. A adaptação começa dentro de 3 meses após ressecção intestinal e constitui um processo progressivo e constante que dura anos (41).

Em contraste, num estudo de Gonzalez CG *et al*, verificou-se uma rápida melhoria de um paciente após totalizar 11 meses após a sua última cirurgia, ocorreu 2 semanas após a conclusão de OTHB. A neovascularização foi sugerida como um mecanismo de ação pelo qual a terapia OTHB atuou favoravelmente (41).

## **10. Embolismo cerebral após procedimentos médicos: Dilatação pneumática com balão e Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica**

A embolia gasosa refere-se à entrada não intencional de ar nas veias ou artérias. Embora o ar seja o gás mais comumente envolvido, outros gases como dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) e óxido nítrico (NO) também podem causar embolia (52).

A embolia gasosa venosa pode migrar para a circulação sistêmica através de um shunt, como um forame oval patente. No entanto, foi relatado que um grande volume de gás venoso pode entrar na circulação arterial através da passagem transpulmonar de ar, sem defeitos cardíacos ou *shunt* (53).

Este tipo de embolia é potencialmente perigoso e pode resultar em complicações graves ou até morte. A causa é frequentemente iatrogénica e pode ocorrer em qualquer procedimento endoscópico incluindo esofagogastroduodenoscopia, colonoscopia, enteroscopia, retossigmoidoscopia, ecoendoscopia, procedimentos cirúrgicos, cateterização intravenosa, procedimentos radiológicos, ventilação com pressão positiva, trauma e doença de descompressão. A Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), um procedimento gastrointestinal endoscópico avançado é mais um exemplo (52).

Existem diversos mecanismos sugeridos para a ocorrência de embolia gasosa durante a CPRE. Estes incluem a irritação da parede do ducto biliar pelo endoscópio, a entrada de ar em conexões entre os ductos biliares e as veias, a passagem de ar para veias próximas devido à inflamação da mucosa, a entrada de ar no sistema venoso do fígado ou portal devido à pressão causada pela injeção de contraste, a remoção de *stents*, a irritação causada por cálculos no ducto biliar, e a comunicação com a veia porta através de um corte no esfíncter (52).

Além disso, a inserção no vaso porta pode resultar de lesões em pequenas veias do vaso porta ou trauma na área da papila, sendo mais frequente em pacientes com um tipo específico de cancro pancreático, possivelmente devido à neovascularização ou a formação de vasos aberrantes (52).

À medida que a pressão arterial pulmonar aumenta, a pré-carga do ventrículo esquerdo diminui. Esta situação resulta numa diminuição do débito cardíaco que leva ao colapso cardiovascular e hipoperfusão cerebral (53).

O embolismo cerebral muitas vezes diagnosticado apenas post-mortem, representa um desafio significativo na prática clínica, dada a sua apresentação súbita e grave deterioração clínica. O diagnóstico oportuno é fundamental e é frequentemente auxiliado por ferramentas como o doppler precordial e o ecocardiograma transesofágico (52).

A OTHB é recomendada em casos graves de embolia aérea com comprometimento hemodinâmico e défices neurológicos. Baseia-se no princípio da lei de *Boyle*, que afirma que a área da superfície e o volume da bolha de gás são inversamente proporcionais à pressão em uma temperatura constante (52). Com o aumento da pressão ambiente da OTHB, a bolha de gás diminui. A hiperóxia cria um gradiente de difusão que promove a entrada de oxigénio na bolha e a saída de nitrogénio da bolha (52). A hiperóxia também aumenta a extensão da difusão de oxigénio nos tecidos, dissolvendo grandes quantidades de O<sub>2</sub> no plasma. Foi demonstrado que a OTHB reduz o edema cerebral, diminuindo a aderência dos leucócitos ao endotélio danificado e reduzindo a permeabilidade dos vasos sanguíneos (52).

O momento ideal para iniciar a OTHB não é claro, no entanto, pacientes que receberam OTHB dentro de 5 horas após o início dos sintomas têm maior probabilidade de ter uma boa recuperação. A OTHB é geralmente segura quando se segue o protocolo standard de pressão atmosférica não superior a 3 ATA e tempo máximo de exposição ao tratamento de 120 minutos (52).

No artigo de Suyeon Park *et al.*, são apresentados dois casos clínicos que ilustram esta complicação. No primeiro caso, um paciente de 59 anos, que tinha sido submetido a uma gastrectomia total por uma neoplasia gástrica, teve como intercorrência uma embolia gasosa cerebral durante um procedimento de dilatação pneumática com balão (DPB) (53). As consequências foram graves, o utente apresentava um score de 3 na escala de coma de *Glasgow*, hipotensão grave e frequência respiratória bastante diminuída, decorrentes de múltiplos enfartes cerebrais identificado por RM e TC cerebral. Optou-se por realizar OTHB instituída a 3 ATA durante 2 horas e 45 minutos, e a descompressão gradual foi realizada durante 1 hora e 5 minutos. Contudo, o paciente ficou com sequelas, nomeadamente hemiparesia do lado esquerdo (53).

O segundo caso envolveu um homem de 69 anos que, durante uma CPRE por litíase da via biliar principal, verificou-se depressão do estado de consciência (escala de coma de *Glasgow* de 3) com evolução para paragem cardiorrespiratória. Apesar das manobras de reanimação cardiopulmonar, a RM cerebral e TC cerebrais, as quais vários enfartes cerebrais. Neste sentido, o paciente foi tratado com OTHB e, após reabilitação, verificou-se uma recuperação significativa (53).

Estes casos sublinham a importância do reconhecimento precoce e intervenção imediata em situações de embolia gasosa cerebral durante os procedimentos endoscópicos (53).



## 11. Efeitos adversos

A OTHB é uma modalidade terapêutica considerada segura, associada a poucas complicações, sendo os eventos adversos associados à OTHB ligeiros e relacionados com as mudanças na pressão barométrica e toxicidade do O<sub>2</sub>. As complicações mais comuns são o barotrauma dos ouvidos ou seios (lesões orgânicas causadas pelas variações volumétricas e/ou pressurométricas dos gases) e a miopia transitória (consequência do efeito tóxico direto do O<sub>2</sub> na lente) (29,52,54,55).

Complicações raras observadas, principalmente em pacientes com doenças pulmonares subjacentes, incluem pneumotórax, embolia gasosa, hemotímpano, visão turva temporária e barotrauma dos dentes e dos pulmões. A maturação das cataratas foi relatada após mais de 150 tratamentos (1,54,56).

No entanto, os potenciais riscos e a relação risco-benefício da OTHB têm sido muitas vezes subestimados em ensaios terapêuticos. Os efeitos colaterais geralmente são ligeiros e reversíveis, mas podem ser graves e ameaçar a vida. Em geral, se as pressões não excederem 300 kPa e a duração do tratamento for inferior a 120 minutos, OTHB é uma modalidade terapêutica segura (1,4,56).

De uma forma generalizada, manifestações graves no sistema nervoso central ocorrem em 1-2% dos doentes tratados, barotrauma reversível sintomático em 15-20%, sintomas pulmonares em 15-20% e sintomas óticos reversíveis em até 20% dos pacientes. Convulsões epiléticas são raras e geralmente não causam danos permanentes. Um efeito cancerígeno sugerido da OTHB não foi comprovado em estudos extensos. Na presença de um pneumotórax, este deve ser adequadamente drenado antes do tratamento com OTHB. A toxicidade pulmonar do O<sub>2</sub> pode apresentar-se com dispneia, tosse e quedas reversíveis na função pulmonar podem ocorrer com tratamento repetido, particularmente em doentes expostos a altos níveis de O<sub>2</sub> antes do tratamento (4).

A toxicidade do O<sub>2</sub> pode ser prevenida na maioria dos tecidos usando ar na câmara por 5 minutos a cada 30 minutos. Isso permite que os antioxidantes lidem com os radicais livres de O<sub>2</sub> formados durante o período hiperóxico (4).

Sabe-se, desde os estudos empreendidos por Rebeca Gershman, em 1954 que as lesões orgânicas induzidas pela hiperóxia se devem a um excesso de produção de radicais livres derivados do O<sub>2</sub> e que todos os órgãos e aparelhos do organismo humano podem ser

alvo da toxicidade deste gás (1). As lesões causadas pelo excesso de produção de radicais livres derivados do O<sub>2</sub> durante as sessões de OTHB, com expressão clínica, consistem no efeito de *Paul Bert*, ou toxicidade cerebral do oxigênio, e no efeito de *Lorraine Smith*, ou toxicidade pulmonar deste gás. O primeiro manifesta-se pela ocorrência de um quadro convulsivo do tipo comicial, autolimitado e sem sequelas permanentes ao cessar a exposição à hiperóxia. O segundo manifesta-se pela ocorrência de sintomas irritativos do trato respiratório, com redução precoce da capacidade vital, que pode evoluir para um quadro de edema pulmonar agudo do tipo inflamatório e para fibrose pulmonar tardia, se persistir a exposição à hiperóxia. Os utentes gravemente doentes que necessitaram de altas concentrações de O<sub>2</sub> normobárico por um período prolongado e depois passam por exposição repetida ao O<sub>2</sub> hiperbárico estão em maior risco de efeitos pulmonares tóxicos (1,56).

Dado que as sessões decorrem no interior de espaços fechados, há também a possibilidade de ocorrência de crises claustrofóbicas em doentes predispostos. Estes tratamentos envolvem ainda um risco acrescido de incêndio e deflagração, causado pelo efeito sinérgico do aumento da temperatura local durante a fase de compressão, da presença de substâncias combustíveis e, principalmente, do aumento das concentrações de O<sub>2</sub> no interior das câmaras. Este risco é muito maior para as câmaras monolugar, que são pressurizadas com oxigênio puro, razão pela qual se encontram cada vez mais em desuso (1,56).

Várias dezenas de acidentes fatais associados a incêndios e deflagrações durante sessões de OTHB foram documentados na literatura médica mundial. No entanto, respeitando protocolos de segurança bem estabelecidos que garantam a uniformidade e a aplicação estrita de medidas de segurança nos centros de OTHB, fogo na câmara é um *never event* (1).

## 12. Conclusão

A literatura científica apoia a ideia de que OTHB tem revelado uma tendência consistente de resultados promissores em condições gastrointestinais refratárias. As investigações clínicas apresentadas, envolvendo diversas patologias como úlceras anastomóticas, complicações pós-RT, pouchite, DC, PCR e PG, revelam resultados auspiciosos.

Autores como Pateria e Chong, Shoichi Yoshimizu *et al.*, Custon T. Nyabanga *et al.*, Clarke *et al.*, e outros contribuem para o entendimento da OTHB como uma intervenção terapêutica efetiva, evidenciando melhorias significativas na cicatrização, resposta clínica e remissão em pacientes submetidos a sessões de OTHB. A abordagem personalizada oferecida pela OTHB destaca-se, especialmente quando tratamentos convencionais falham, proporcionando benefícios notáveis em complicações refratárias.

Nos cenários específicos de úlceras isquêmicas refratárias, PCRA, URIR e complicações associadas à DC, a OTHB demonstra sua eficácia, culminando em melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes.

O estudo de casos relacionados a PCRA destaca não apenas a eficácia imediata, mas também a persistência da melhoria ao longo dos anos após o tratamento com OTHB, consolidando seu papel como uma intervenção promissora nessa condição clínica específica.

Em particular, nos casos de PG, a OTHB surge como uma alternativa transformadora, proporcionando recuperação total, redução da dor e cicatrização de feridas, preenchendo uma lacuna significativa em terapias para essa condição desafiadora.

Na DC, a OTHB demonstrou impacto positivo em casos refratários e complicações perianais, fornecendo uma alternativa terapêutica inovadora. Para a CU, os estudos destacam taxas notáveis de resposta clínica e remissão clínica, sublinhando a relevância da OTHB como estratégia terapêutica.

No cenário da Proctite, especialmente PCR, a OTHB emerge como uma intervenção eficaz, oferecendo melhorias clínicas persistentes onde abordagens convencionais podem falhar. Quanto às patologias fistulizantes, a OTHB destaca-se como uma opção terapêutica relevante, proporcionando cicatrização eficaz e reduzindo a necessidade de intervenções cirúrgicas invasivas.

É imperativo considerar as limitações associadas à OTHB. A disponibilidade limitada de instalações especializadas pode representar um obstáculo logístico, exigindo que os pacientes se desloquem consideravelmente para receber tratamento. Outra enorme limitação que se impõe é a escassez de estudos negativos e um grande viés de publicação de estudos positivos, existindo uma carência de estudos de melhor qualidade para afinar estas hipóteses.

No entanto, os resultados positivos e a ausência de diretrizes claras para complicações refratárias realçam a OTHB como uma alternativa eficaz, oferecendo benefícios substanciais na qualidade de vida e alívio de sintomas em pacientes com doenças gastrointestinais refratárias.

Apesar dos desafios logísticos e económicos inerentes à OTHB, a magnitude dos resultados clínicos positivos e o potencial para alterar o curso de condições gastrointestinais refratárias justificam plenamente a sua consideração como uma abordagem terapêutica adjuvante de alta relevância. Essa análise detalhada contribui para a compreensão aprofundada dos benefícios oferecidos pela OTHB, ressaltando sua importância na evolução do tratamento dessas complexas condições clínicas.

Em última análise, é necessária a realização de mais estudos para fundamentar a utilização da OTHB na prática habitual de um gastroenterologista.

## 13. Referências

1. Albuquerque e Sousa JG. Oxigenoterapia hiperbárica (OTHB). Perspectiva histórica, efeitos fisiológicos e aplicações clínicas. RPMI [Internet]. 31 de Dezembro de 2007 [citado 28 de Fevereiro de 2024];14(4):219-27. Disponível em: <https://revista.spmi.pt/index.php/rpmi/article/view/1575>
2. Sen S, Sen S. Therapeutic effects of hyperbaric oxygen: Integrated review. *Med Gas Res.* 2021;11(1):30–3.
3. Kirby JP, Snyder J, Schuerer DJE, Peters JS, Bochicchio G V. Essentials of Hyperbaric Oxygen Therapy: 2019 Review. *Mo Med.* 2019;116(3):176–9.
4. DeGeorge B, Gampper TJ. Hyperbaric Oxygen Therapy. *Biomedical Technology and Devices, Second Edition.* 2013;317(0831):673–88.
5. Pateria P, Chong A. A recurrent, ischaemic ileocolonic anastomosis ulcer refractory to surgery treated with hyperbaric oxygen. *Diving Hyperb Med.* 2018 Sep 1;48(3):194–6.
6. Yoshimizu S, Chino A, Miyamoto Y, Tagao F, Iwasaki S, Ide D, et al. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy in patients with radiation-induced rectal ulcers: Report of five cases. *Digestive Endoscopy.* 2017 Sep 1;29(6):718–22.
7. Laranjo A, Carvalho M, Rei A, Veloso N, Medeiros I. The effect of hyperbaric oxygen therapy on rectal ulcers after argon plasma coagulation. *GE Port J Gastroenterol.* 2021 Jul 1;28(4):288–91.
8. Cunha Neves JA, Roseira J, Queirós P, Tavares De Sousa H. Comment on “the Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Rectal Ulcers after Argon Plasma Coagulation.” Vol. 29, *GE Portuguese Journal of Gastroenterology.* S. Karger AG; 2022. p. 80–1.
9. Nyabanga CT, Kulkarni G, Shen B. Hyperbaric oxygen therapy for chronic antibiotic-refractory ischemic pouchitis. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2017 Nov 1;5(4):320–1.
10. Jairath V. Hyperbaric Oxygen for Hospitalized patients with Ulcerative Colitis. Vol. 113, *American Journal of Gastroenterology.* Nature Publishing Group; 2018. p. 1432–4.
11. Luo L, Qing L, Yao C, Liu D, Li Y, Li T, et al. Efficacy and safety of hyperbaric oxygen therapy for moderate-to-severe ulcerative colitis: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021 Jun 28;11(6).

12. Chen P, Li Y, Zhang X, Zhang Y. Systematic review with meta-analysis: effectiveness of hyperbaric oxygenation therapy for ulcerative colitis. Vol. 14, *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. SAGE Publications Ltd; 2021.
13. Buchman AL, Fife C, Torres C, Smith L, Aristizabal J. *Hyperbaric Oxygen Therapy for Severe Ulcerative Colitis*. 2001.
14. Dulai PS, Raffals LE, Hudesman D, Chiorean M, Cross R, Ahmed T, et al. A phase 2B randomised trial of hyperbaric oxygen therapy for ulcerative colitis patients hospitalised for moderate to severe flares. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(6):955–63.
15. McCurdy J, Siw KCK, Kandel R, Larrigan S, Rosenfeld G, Boet S. The Effectiveness and Safety of Hyperbaric Oxygen Therapy in Various Phenotypes of Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review With Meta-analysis. Vol. 28, *Inflammatory Bowel Diseases*. Oxford University Press; 2022. p. 611–21.
16. Dulai PS, Buckey JC, Raffals LE, Swoger JM, Claus PL, O'Toole K, et al. Hyperbaric oxygen therapy is well tolerated and effective for ulcerative colitis patients hospitalized for moderate–severe flares: a phase 2A pilot multi-center, randomized, double-blind, sham-controlled trial. *American Journal of Gastroenterology*. 2018;113(10):1516–23.
17. Bekheit M, Baddour N, Katri K, Taher Y, Tobgy K El, Mousa E. Hyperbaric oxygen therapy stimulates colonic stem cells and induces mucosal healing in patients with refractory ulcerative colitis: a prospective case series. *BMJ Open Gastroenterol*. 2016;3(1):1–8.
18. Brady CE, Cooley BJ, Davis JC. Healing of severe perineal and cutaneous Crohn's disease with hyperbaric oxygen. *Gastroenterology*. 1989;97(3):756–60.
19. Lansdorp CA, Buskens CJ, Gecse KB, D'Haens GRAM, Van Hulst RA. Wound healing of metastatic perineal Crohn's disease using hyperbaric oxygen therapy: A case series. *United European Gastroenterol J*. 2020 Aug 1;8(7):820–7.
20. Brady CE. Hyperbaric oxygen and perineal Crohn's disease: A follow-up. Vol. 105, *Gastroenterology*. 1993. p. 1264.
21. Simsek M, Lissenberg-Witte BI, van Riswijk MLM, Verschuren S, Hoentjen F, Oldenburg B, et al. Letter: off-label use of hyperbaric oxygen therapy in inflammatory bowel disease—Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 May 1;49(10):1293–300.
22. Lansdorp CA, Gecse KB, Buskens CJ, Löwenberg M, Stoker J, Bemelman WA, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of perianal fistulas in 20 patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Mar 1;53(5):587–97.

23. Lansdorp CA, Buskens CJ, Gecse KB, Löwenberg M, Stoker J, Bemelman WA, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of perianal fistulas in 20 patients with Crohn's disease: Results of the HOT-TOPIC trial after 1-year follow-up. *United European Gastroenterol J.* 2022 Mar 1;10(2):160–8.
24. Kante B, Sahu P, Kedia S, Vuyyuru SK, Soni K, Singhal M, et al. Efficacy and tolerability of hyperbaric oxygen therapy in small bowel stricturing Crohn's disease: a pilot study. *Intest Res.* 2022;20(2):231–9.
25. Meah N, Subramanian S, Khirwadkar N, Cope T, Bell H. Recalcitrant vulval and perineal Crohn disease responding to hyperbaric oxygen therapy. *J Low Genit Tract Dis.* 2018 Oct 1;22(4):409–11.
26. Lansdorp CA, Buskens CJ, Gecse KB, D'Haens GRAM, Van Hulst RA. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of rectovaginal fistulas in patients with Crohn's disease: Results of the HOT-REVA pilot study. *BJS Open.* 2021 May 1;5(3).
27. Agrawal G, Borody T, Turner R, Leis S, Campbell J. Combining infliximab, anti-MAP and hyperbaric oxygen therapy for resistant fistulizing Crohn's disease. *Future Sci OA.* 2015;1(4).
28. Outtier A, Ferrante M. Chronic antibiotic-refractory pouchitis: Management challenges. Vol. 14, *Clinical and Experimental Gastroenterology.* Dove Medical Press Ltd; 2021. p. 277–90.
29. Hasan B, Yim Y, Ur Rashid M, Khalid RA, Sarvepalli D, Castaneda D, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy in Chronic Inflammatory Conditions of the Pouch. *Inflamm Bowel Dis.* 2021 Jul 1;27(7):965–70.
30. Fahad H, Dulai PS, Shen B, Kochhar GS. Hyperbaric Oxygen Therapy Is Effective in the Treatment of Inflammatory and Fistulizing Pouch Complications. Vol. 19, *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* W.B. Saunders; 2021. p. 1288–91.
31. Miyamae T, Ishiguro N, Yonezawa M, Tokushige K, Yamanaka H. Pneumatosis Intestinalis Associated with Juvenile Dermatomyositis. *Case Rep Rheumatol.* 2016;2016:1–4.
32. Horiuchi Y, Miyaguchi K, Matsumoto H, Ohgo H, Tsuzuki Y, Nakamoto H, et al. Intussusception associated with pneumatosis cystoides intestinalis in a male adolescent: A case report. *DEN Open.* 2024 Apr;4(1).
33. Feuerstein JD, White N, Berzin TM. Pneumatosis intestinalis with a focus on hyperbaric oxygen therapy. Vol. 89, *Mayo Clinic Proceedings.* Elsevier Ltd; 2014. p. 697–703.

34. Frossard JL, Braude P, Berney JY. Computed tomography colonography imaging of pneumatosis intestinalis after hyperbaric oxygen therapy: A case report. *J Med Case Rep.* 2011;5.
35. Calabrese E, Ceponis PJM, Derrick BJ, Moon RE. Successful treatment of pneumatosis intestinalis with associated pneumoperitoneum and ileus with hyperbaric oxygen therapy. *BMJ Case Rep.* 2017;2017.
36. Frossard JL, Braude P, Berney JY. Computed tomography colonography imaging of pneumatosis intestinalis after hyperbaric oxygen therapy: A case report. *J Med Case Rep.* 2011;5.
37. Feuerstein JD, White N, Berzin TM. Pneumatosis intestinalis with a focus on hyperbaric oxygen therapy. Vol. 89, *Mayo Clinic Proceedings.* Elsevier Ltd; 2014. p. 697–703.
38. Costa DA, Cardoso JS, Rosa I, Branco JV, Amaro CE, Daniel PM, et al. Hyperbaric oxygen therapy as a complementary treatment for radiation proctitis: Useless or useful? - A literature review. Vol. 27, *World Journal of Gastroenterology.* Baishideng Publishing Group Inc; 2021. p. 4413–28.
39. Andreyev HJN, Davidson SE, Gillespie C, Allum WH, Swarbrick E. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. Vol. 61, *Gut.* 2012. p. 179–92.
40. Vanneste BGL, Van De Voorde L, de Ridder RJ, Van Limbergen EJ, Lambin P, van Lin EN. Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat. Vol. 30, *International Journal of Colorectal Disease.* Springer Verlag; 2015. p. 1293–303.
41. Huddy JE, Patel P, Johnson MW, Hamilton-Farrell MR, Ede RJ, Sanderson JD. Hyperbaric oxygen as a treatment for malabsorption in a radiation-damaged short bowel. Vol. 18, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2006.
42. Yoshimizu S, Chino A, Miyamoto Y, Tagao F, Iwasaki S, Ide D, et al. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy in patients with radiation-induced rectal ulcers: Report of five cases. *Digestive Endoscopy.* 2017 Sep 1;29(6):718–22.
43. Andreyev HJN, Davidson SE, Gillespie C, Allum WH, Swarbrick E. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. Vol. 61, *Gut.* 2012. p. 179–92.

44. Altunay I, Kucukunal A, Sarikaya S, Tukenmez Demirci G. A favourable response to surgical intervention and hyperbaric oxygen therapy in pyoderma gangrenosum. *Int Wound J.* 2014;11(4):350–3.
45. Seo H Il, Lee HJ, Han KH. Hyperbaric oxygen therapy for pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis. *Intest Res.* 2018;16(1):155–7.
46. De Sousa Magalhães R, Moreira MJ, Rosa B, Cotter J. Hyperbaric oxygen therapy for refractory pyoderma gangrenosum: A salvage treatment. *BMJ Case Rep.* 2021 Feb 18;14(2).
47. Dey S, Sanghavi N, Wasserman A, Kar K. Treatment of Pyoderma Gangrenosum With Mycophenolate and Hyperbaric Oxygen Therapy: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2023;15(August 2021):4–8.
48. Vieira WA, Barbosa LR, Martin LMM. Hyperbaric oxygen therapy as an adjuvant treatment for pyoderma gangrenosum. *An Bras Dermatol.* 2011;86(6):1193–6.
49. De Sousa Magalhães R, Moreira MJ, Rosa B, Cotter J. Hyperbaric oxygen therapy for refractory pyoderma gangrenosum: A salvage treatment. *BMJ Case Rep.* 2021 Feb 18;14(2).
50. L, Albenberg, Esipova TV, Judge CP, Bittinger K, Chen J, Laughlin A, Grunberg S, Baldassano RN, Lewis JD, Li H, Thom SR, Bushman FD, Vinogradov SA WG. Correlation Between Intraluminal Oxygen Gradient and Radial Partitioning of Intestinal Microbiota in Humans and Mice. *Gastroenterology.* 2014;(1):1055–63.
51. Gonzalez CG, Mills RH, Kordahi MC, Carrillo-Terrazas M, Secaira-Morocho H, Widjaja CE, et al. The Host-Microbiome Response to Hyperbaric Oxygen Therapy in Ulcerative Colitis Patients. *CMGH.* 2022 Jan 1;14(1):35–53.
52. Lanke G, Adler DG. Gas embolism during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Diagnosis and management. Vol. 32, *Annals of Gastroenterology.* Hellenic Society of Gastroenterology; 2019. p. 156–67.
53. Park S, Ahn JY, Ahn YE, Jeon SB, Lee SS, Jung HY, et al. Two cases of cerebral air embolism that occurred during esophageal ballooning and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Endosc.* 2016 Mar 16;49(2):191–6.
54. Wang X, Shen B. Advances in Perianal Disease Associated with Crohn’s Disease-Evolving Approaches. Vol. 29, *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2019. p. 515–30.

55. Lansdorp CA, Buskens CJ, Geese KB, D'Haens GRAM, van Hulst RA. Letter: off-label use of hyperbaric oxygen therapy in inflammatory bowel disease. Vol. 52, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 215–6.
56. Fullmer HM. Review articles. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1985;14(8):591–591.