

Abordagens Farmacológicas na Prevenção do Mal Agudo da Montanha

Ana Isabel Carvalho Meireles

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata

abril de 2021

Dedicatória

A todos os que perderam a vida em resultado desta condição. Que o seu estudo possa contribuir para a sua prevenção no futuro.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, por todo o apoio, saber e por ter sido um exemplo de excelência ao longo do curso.

Aos meus pais, por toda a educação que me proporcionaram e por tudo o que me ensinaram que nunca poderia aprender em livro algum. Tudo isso acompanhar-me-á sempre, onde quer que a vida me leve.

Ao meu irmão, por ter sido a minha figura de referência desde que me conheço.

À cidade que me acolheu e aos amigos que aqui fiz. Obrigada por terem feito destes seis anos os mais felizes da minha vida.

Resumo

Introdução: O mal agudo da montanha é uma entidade clínica de etiologia não inteiramente compreendida, mais comum em indivíduos que ascendem a altitudes superiores a 2500 m, podendo, no entanto, ocorrer em altitudes mais baixas. Pode manifestar-se com sintomas como cefaleias, tonturas, anorexia, náuseas e insónias e é geralmente autolimitado. Pode, contudo, progredir para formas graves e potencialmente fatais, como edema agudo cerebral e do pulmão. A sua prevenção farmacológica reduz a sua incidência e gravidade, contudo, existe muita incerteza quanto à eficácia e segurança desta.

Objetivo: Avaliar a eficácia clínica e segurança de diversas intervenções farmacológicas na prevenção do mal agudo da montanha.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através do motor de busca PubMed. As publicações foram selecionadas de acordo com a relevância do seu conteúdo, tendo sido dada preferência a artigos mais recentes. Foram ainda consultados livros de texto especializados e fontes de informação de sociedades científicas relevantes.

Resultados: Foram incluídos os resultados de 33 estudos nesta revisão. A acetazolamida é o fármaco mais eficaz na prevenção do mal agudo da montanha, seguida da dexametasona, contudo, nenhuma destas abordagens é inteiramente segura e livre de efeitos secundários indesejáveis. O ibuprofeno, os corticoesteróides inalados e o Ginkgo biloba apresentaram resultados não concordantes nos diferentes estudos. Diversas intervenções não apresentaram evidência suficiente para poderem ser recomendadas. A evidência é de baixa qualidade em muitos dos estudos revistos.

Discussão: A prevenção farmacológica do mal agudo da montanha justifica-se apenas quando o benefício supera o risco, sendo portanto muito importante selecionar fármacos seguros e sem efeitos adversos. Nenhuma abordagem farmacológica deverá substituir a ascensão gradual. É importante produzir evidência de qualidade nesta área.

Palavras-chave

Altitude; fisiopatologia da altitude; mal agudo da montanha; prevenção farmacológica; agentes físicos;

Abstract

Introduction: Acute mountain sickness is a clinical identity, whose etiology is not fully understood. It's more common in individuals who ascend above 2500 meters, but can be seen at lower elevations. It most commonly presents with the symptoms of headache, dizziness, anorexia, nausea and insomnia and is generally self limited, it can, however, progress to severe and potentially fatal forms, like high altitude pulmonary or cerebral edema. Its pharmacological prevention can reduce its incidence and severity, however, there is a great uncertainty regarding its benefits and harms.

Objective: Assess the clinical efficacy and safety of pharmacological interventions in the prevention of acute mountain sickness.

Methods: A literature research was conducted on PubMed database. Articles were selected according to the relevance of its content and recent articles were preferred. Specialized textbooks and other sources of relevant scientific societies were also consulted.

Results: The results of 33 studies were included in this review. Acetazolamide is the most effective drug in preventing acute mountain sickness, followed by dexamethasone, however, none of these approaches is entirely safe and free of undesirable side effects. Ibuprofen, inhaled corticosteroids and Ginkgo biloba showed inconsistent results in different studies. Several interventions did not provide enough evidence to be recommended. The evidence is of poor quality in many of the reviewed studies.

Discussion: The pharmacological prevention of acute mountain sickness is only justified when the benefit outweighs the risk, making it very important to select safe drugs with a favorable side effect profile. No pharmacological approach should replace gradual ascent. It is important to produce higher quality research in this field.

Keywords

Altitude; altitude pathophysiology; acute mountain sickness; pharmacological prevention; physical agents;

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Índice	xi
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1. Introdução	1
2. Metodologia	11
3. Resultados	13
3.1 Acetazolamida	13
3.2 Corticoesteróides	14
3.3 Ibuprofeno	18
3.4 Ginkgo biloba	20
3.5 Outros	22
4. Discussão	33
5. Referências Bibliográficas	39

Lista de Figuras

Figura 1	Consequências neurológicas do aumento de altitude	9
----------	---	---

Lista de Tabelas

Tabela 1	Adaptações a curto e longo prazo à hipóxia de altitude	6
Tabela 2	Lake Louise Score de 2018 para diagnóstico e classificação do mal agudo da montanha	7
Tabela 3	Principais conclusões dos estudos revistos	29

Lista de Acrónimos

2,3-DPG	2,3-difosfoglicerato
5-HT	Serotonina
AINES	Anti Inflamatórios Não Esteróides
AMS	<i>Acute Mountain Sickness</i>
BUD	Budenosida
CDC	<i>Center for Disease Control</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
ECEA	Edema Cerebral de Elevada Altitude
EPEA	Edema Pulmonar de Elevada Altitude
ESQ	<i>Environmental Symptom Questionnaire</i>
FM	Formoterol
GB	Ginkgo biloba
GHAQ	<i>General High Altitude Questionnaire</i>
GSQS	<i>Groningen Sleep Quality Scale</i>
HACE	<i>High Altitude Cerebral Edema</i>
HAPE	<i>High Altitude Pulmonary Edema</i>
HVR	<i>Hypoxic Ventilatory Response</i>
HIF-1	<i>Hypoxia Inducible Factor-1</i>
ITT	<i>Intention To Treat</i>
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LLS	<i>Lake Louise Score</i>
MAM	Mal Agudo da Montanha
NO	<i>Nitric Oxide</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PT	Procaterol
RR	<i>Relative Risk</i>
UI	Unidades Internacionais
VAS	<i>Visual Analog Scale</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

1. Introdução

O estudo das respostas fisiológicas do corpo humano às elevadas altitudes viu o seu início há mais de 2000 anos atrás, com um relato de um oficial do governo chinês durante a Dinastia Han, acerca de um viajante vindo das montanhas. Na tradução desse relato pode ler-se “*A seguir, chega às montanhas da Pequena e Grande Dor de Cabeça, bem como a Terra Vermelha e os Morros Sufocantes. Estes fazem um homem ficar tão quente que a sua cara fica branca, a sua cabeça dói e ele começa a vomitar. Até as mulas e os suínos reagem da mesma maneira.*” Acredita-se atualmente que este excerto se refere ao mal agudo da montanha, experienciado pelos viajantes ao longo da Rota da Seda, que teria itinerários pela cordilheira do Caracórum, nos atuais países da Índia, China e Paquistão (1).

No século XVI, o jesuíta espanhol José de Acosta foi o primeiro a atribuir o seu desconforto durante as suas viagens nos Andes, no Peru, ao ar mais fino que respirava ao atingir uma altitude de 4802 metros (2).

Subsequentemente, numerosas descobertas permitiram-nos chegar à compreensão atual da composição da atmosfera e da relação desta com a altitude.

Em 1644, o físico e matemático italiano Evangelista Torricelli, conhecido pela invenção do barómetro de mercúrio, foi o primeiro cientista na história a reconhecer que a atmosfera exerce um peso, uma descoberta que se revelou crítica no estudo da fisiologia ambiental. Numa carta extraordinária, Torricelli é citado dizendo “*Vivemos submersos no fundo de um oceano do elemento ar, o qual, por experiências inquestionáveis, sabe-se que tem peso.*” Alguns anos mais tarde, Blaise Pascal estendeu o trabalho de Torricelli e, com o auxílio do barómetro de mercúrio, demonstrou que a pressão atmosférica decresce com a elevação de altitude (3). É também de realçar o trabalho de Lavoisier na identificação do oxigénio e outros gases como contribuintes para a pressão barométrica total (4).

É então em 1878 que, pela primeira vez, foi feita a associação entre os sintomas relatados em localizações de elevada altitude, até então incompreendidos, e a hipóxia, com a publicação do trabalho de Paul Bert, que realizou uma série de experimentações com a ajuda de um cão e uma câmara hiperbárica (5).

Em 1913, T. H. Ravenhill conduziu os primeiros estudos de campo em elevada altitude, em minas no Chile, e relata pela primeira vez as entidades patológicas que hoje conhecemos: o mal agudo da montanha, o edema cerebral de elevada altitude e o edema pulmonar de elevada altitude (6).

Mais recentemente, nos Jogos Olímpicos de Verão de 1968, que tiveram lugar na Cidade do México, os efeitos da elevada altitude na performance física receberam particular atenção (4).

Não existe uma definição precisa e universal de “altitude”, pelo que ao longo deste trabalho, utilizaremos o termo altitude para qualquer elevação da altitude, em relação ao nível médio do mar, que afete a fisiologia normal do corpo humano e lhe provoque alterações, compensatórias ou danosas. Geralmente, isto ocorre a partir dos 1500-2500 metros, altitude a partir da qual se começam a observar ligeiras adaptações, como o aumento da ventilação. Acima de 2500-3500 metros é frequente a instalação da doença da altitude ou mal agudo da montanha. A partir dessa elevação, é inevitável a deterioração progressiva das funções orgânicas (7).

Contudo, é possível viver, trabalhar ou praticar exercício físico a elevadas altitudes. Estima-se que 140 milhões de pessoas vivam acima dos 2500 metros, especialmente nas Américas, Ásia e África Oriental (8). Existem minas e observatórios acima dos 4500 metros (9), 80% da Ferrovia Qinghai-Tibete encontra-se acima dos 4000 metros e a sua construção contou com cerca de 50 000 trabalhadores, e, todos os anos, montanhistas ascendem acima dos 8000 metros. Todos estes grupos de pessoas estão propensos à progressão para formas da doença da altitude graves, com *outcomes* potencialmente fatais (10). Para além disso, os voos comerciais são pressurizados para um equivalente a 2400 m, o que pode representar dessaturações significativas para pessoas com condições como doença pulmonar obstrutiva crónica (11).

Para melhor compreender as respostas fisiológicas e os mecanismos das doenças associadas a elevações de altitude, precisamos de primeiro compreender o que acontece à composição da atmosfera e do ar que se inspira em elevadas altitudes. A densidade do ar diminui progressivamente à medida que se ascende em relação ao nível do mar, pois a coluna de ar que exerce peso é menor. A pressão barométrica média ao nível do mar é de 760 mmHg, ao passo que no cume do Monte Everest, o ponto mais alto do planeta (8848 metros), a pressão exercida pelo ar varia entre 251 e 253 mmHg (12). Assim, um traço definidor do ambiente em altitude é a diminuição da pressão atmosférica.

No entanto, não é a redução na pressão barométrica total que torna este um ambiente exigente do ponto de vista fisiológico, mas sim a queda na pressão parcial de oxigênio. De acordo com a Lei de Dalton, a composição relativa do ar inalado mantém-se constante em qualquer altitude, mas a pressão relativa dos seus gases constituintes cai com a queda da pressão atmosférica. Assim, uma vez que o oxigênio perfaz 20,93% da constituição do ar inalado, isto significa que, ao nível do mar, a pressão parcial de O₂ é de 159,2 mmHg, mas cai para o surpreendente valor de 43 mmHg no cume do Monte Everest, o que corresponde sensivelmente a 30% do oxigênio disponível ao nível do mar (12). A 5000 metros, o ponto mais alto onde existem povoações permanentes, em La Rinconada no Peru, a PO₂ inspirada é metade da PO₂ ao nível do mar (10).

Outros fatores ambientais afetam a pressão parcial de oxigênio em qualquer altitude, como as condições meteorológicas e a latitude. Em função desta última, a pressão atmosférica, e portanto, a PO₂, é mais elevada perto do equador do que dos pólos, o que significa que escalar o Monte Denali é significativamente mais desafiante que escalar o Kilimanjaro, apesar das suas altitudes não muito diferentes (11).

Adicionalmente, muitos outros fatores contribuem para um ambiente agressivo e inóspito: a temperatura externa cai 6,5° C a cada 1000 m de elevação, os ventos são mais fortes, a radiação solar é mais intensa e o ar é muito seco, predispondo à desidratação, a qual é potenciada pela hiperventilação da hipóxia. No entanto, a elevada altitude aflige o corpo humano essencialmente devido à rarefação de oxigênio. Os demais fatores mencionados podem ser contornados com a proteção adequada, mas a hipóxia é inescapável, salvo com o uso de oxigênio suplementar ou sacos hiperbáricos (10).

O oxigênio é crítico para a normal função celular, pois é um elemento essencial na cadeia de transporte de eletrões para a produção celular de energia. As respostas celulares à deprivação de oxigênio são atualmente apenas parcialmente compreendidas, apesar dos avanços feitos com a descoberta do *hypoxia inducible factor-1 complex* (HIF-1) e o seu papel nas respostas fisiológicas à hipóxia e isquemia. O HIF-1 regula a transcrição de genes que codificam enzimas glicolíticas, fatores de crescimento, e peptídeos vasoativos, contribuindo para a adaptação das células à hipóxia, e, paradoxalmente, promovendo a morte de células incapazes de se adaptar à falta de oxigênio. Pensa-se também que desempenha um papel na angiogénese mediada pelo VEGF e no pré-condicionamento do coração, cérebro e outros órgãos à isquemia (13).

Assim, a redução da PO_2 ambiental inicia uma queda sucessiva na cascata de transporte de oxigênio, em que há uma diminuição do O_2 disponível no ar ambiente, ar alveolar e sangue arterial, resultando numa deficiente oxigenação dos tecidos e instalação de um estado geral de hipóxia que precipita as adaptações fisiológicas imediatas à altitude, e a aclimatização a longo termo (14).

O termo aclimatização compreende o conjunto de respostas adaptativas na fisiologia e metabolismo, que permitem ao ser humano tolerar o ambiente hipobárico e hipóxico a que se expõe em altitude (10,12). Esta série de respostas integradas dos vários sistemas desenvolve-se no sentido de contrariar o ar menos denso e a redução de PO_2 alveolar que o acompanha, e podem variar significativamente entre indivíduos. A aclimatização a elevadas altitudes é frequentemente descrita como um dos melhores exemplos da capacidade adaptativa que o corpo humano apresenta face a ambientes hostis, no entanto, esta será sempre uma adaptação parcial, e não um retorno total à condição normal ao nível do mar (10).

A hiperventilação em resposta à redução na PO_2 arterial é a adaptação imediata mais precoce e mais importante aquando da ascensão a elevadas altitudes. Os arcos aórticos e carotídeos contêm quimiorreceptores sensíveis à queda da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial. Em altitude, estes são continuamente estimulados e recrutam uma resposta central, do centro respiratório do bulbo raquidiano no tronco encefálico, que leva a um aumento da ventilação alveolar, e permite que a PO_2 alveolar se aproxime da PO_2 ambiental. Esta resposta é conhecida como *hypoxic ventilatory response* (HVR) e a sua magnitude varia entre indivíduos. Montanhistas que respondem com uma HVR forte à hipóxia têm uma melhor performance em altitude e em geral atingem altitudes mais elevadas nas suas expedições (11). A HVR resulta também numa maior *clearance* de CO_2 e numa alcalinização do sangue, que vai precipitar uma maior eliminação renal de bicarbonato (4).

Em 1981, foi conduzida a *American Medical Research Expedition to Everest*, com a finalidade de obter medições fisiológicas em altitudes extremas, incluindo o cume do Monte Everest. Entre outras medidas, foram realizadas gasometrias de sangue arterial em 6 montanhistas do sexo masculino, em boa condição física, que apresentaram os seguintes surpreendentes valores: $PO_2 = 28$ mmHg; $PCO_2 = 7,5$ mmHg; $pH > 7,7$ (15). É de uma coincidência extraordinária, e que a biologia evolutiva ainda não conseguiu explicar, que o ponto mais elevado do planeta Terra coincida com o limite para a tolerância do corpo humano à privação de oxigênio (10).

Como é de esperar face a um ambiente hipóxico, ocorrem também adaptações hematológicas. A concentração de hemoglobina aumenta prontamente após a ascensão a elevadas altitudes, o que inicialmente resulta da hemoconcentração secundária à diurese precipitada pela alcalose metabólica e às maiores perdas insensíveis de água através da inalação de grandes quantidades de ar seco e frio (4). Contudo, se a elevação se mantiver por mais de alguns dias (16), a concentração de hemoglobina inicia um incremento mais sustentado, agora devido ao aumento do número de glóbulos vermelhos, resultado da ativação da cascata do *hypoxia-inducible factor* (em particular o HIF-2), que leva a um aumento de produção de eritropoietina pelo rim e fígado. Este aumento na concentração de hemoglobina assegura o transporte de oxigénio aos tecidos, contudo, uma policitemia marcada pode ser adversa, ao predispor a fenómenos trombóticos e reduzir o fluxo sanguíneo na microcirculação, devido à maior viscosidade sanguínea (11). A média de concentração de hemoglobina registada nos quatro montanhistas previamente mencionados, perto do cume do Monte Everest, era de 18,4 mg/dL (15).

A interação entre o centro respiratório e o sistema nervoso autónomo leva a um estado de ativação simpática em elevada altitude. As consequências cardiovasculares são o aumento da frequência cardíaca, do débito cardíaco e da contratilidade do miocárdio, potenciando assim a distribuição sistémica de oxigénio. Como há uma redução do volume sanguíneo, o volume sistólico inicialmente diminui, mas vai-se progressivamente estabilizando, à medida que o volume de sangue expande. O comportamento da tensão arterial em altitude é alvo de controvérsia: acredita-se que inicialmente caia, mas vá progressivamente aumentando à medida que o corpo se aclimatiza. Embora não contribua para a aclimatização, outra alteração importante é o aumento de pressão na artéria pulmonar, em razão de uma forte resposta vasoconstritora hipóxica na circulação pulmonar (11).

Podem ser consultadas na Tabela 1 as adaptações à altitude, imediatas e a longo prazo, mais importantes.

Tabela 1. Adaptações a curto e longo prazo à hipóxia de altitude (14).

<i>System</i>	<i>Immediate</i>	<i>Longer Term</i>
Pulmonary acid-base	Hyperventilation Bodily fluids become more alkaline due to reduction in CO ₂ with hyperventilation	Hyperventilation Excretion of base (HCO ₃ ⁻) via the kidneys and concomitant reduction in alkaline reserve
Cardiovascular	Increase in submaximal heart rate Increase in submaximal cardiac output Stroke volume remains the same or decreases slightly	Submaximal heart rate remains elevated Submaximal cardiac output falls to or below sea-level values Stroke volume decreases
Hematologic	Maximum cardiac output remains the same or decreases slightly	Decreased plasma volume Increased hematocrit Increased hemoglobin concentration
Local		Increased total number of red blood cells Possible increased capillarization of skeletal muscle Increased red blood cell 2,3-DPG Increased mitochondrial density Increased aerobic enzymes in muscle Loss of body weight and lean body mass

Apesar destes mecanismos de aclimatização, podem surgir doenças que são únicas ao ambiente de elevada altitude. São estas o mal agudo da montanha (MAM, ou, no inglês, *acute mountain sickness* ou AMS), o edema cerebral de elevada altitude (ECEA, *high altitude cerebral edema* ou HACE) e o edema pulmonar de elevada altitude (EPEA, *high altitude pulmonar edema* ou HAPE) (17).

O mal agudo da montanha tipicamente aparece ao fim de 4 a 24 horas depois da ascensão a uma altitude igual ou superior a 2500 m (18). Consideram-se fatores de risco para o seu desenvolvimento uma ascensão rápida e em esforço, uma ocorrência

prévia de mal agudo da montanha, idade jovem e predisposição genética (19). O sintoma cardinal do MAM são as cefaleias, às quais se podem associar tonturas, náuseas, anorexia e insónias. Estes são sintomas inespecíficos, que muitas vezes os montanhistas atribuem à sua situação de fadiga e privação de sono. É importante não desvalorizar estas queixas, e diferenciá-las de outras condições que podem acometer estes indivíduos, tais como hipotermia, desidratação, hipoglicémia e hiponatrémia, bem como estar atento para uma eventual progressão para formas mais graves de doenças da montanha (20). O diagnóstico de mal agudo da montanha é essencialmente clínico, podendo recorrer-se a ferramentas como o Lake Louise Score para avaliação dos sintomas, que podemos consultar na Tabela 2 (21).

Tabela 2. Lake Louise Score de 2018 para diagnóstico e classificação do mal agudo da montanha (21).

<i>Symptoms</i>	<i>Severity</i>	<i>Score</i>
Headache	None	0
	Mild	1
	Moderate	2
	Severe/Incapacitating	3
Gastrointestinal	None	0
	Poor appetite or nausea	1
	Moderate nausea or vomiting	2
	Severe nausea or vomiting/Incapacitating	3
Fatigue/weakness	None	0
	Mild	1
	Moderate	2
	Severe/Incapacitating	3
Dizziness/Lightheadedness	None	0
	Mild	1
	Moderate	2
	Severe/Incapacitating	3

O diagnóstico de MAM faz-se na presença de um score igual ou superior a 3, na presença de cefaleia e no contexto de recente ganho de altitude. Anteriormente à sua revisão em 2018, avaliava-se também neste score as perturbações de sono em altitude, no entanto o *Lake Louise Consensus Committee* considerou que ao eliminar esse

critério será identificado um maior número de pessoas com verdadeiro MAM. O *Committee* sugere ainda que se pode classificar a severidade de MAM em leve para um score de 3-5 pontos, moderada para 6-9 pontos e severa para 10-12 pontos (21).

As cefaleias do mal agudo da montanha geralmente cedem a analgesia simples, e mais importantemente, resolvem com a descida ou dentro de 2 a 3 dias de estadia consistente em elevada altitude (18).

Por outro lado, se se continuar a ganhar altitude pode dar-se a progressão para edema cerebral de elevada altitude, caracterizada por alterações do estado mental, depressão do nível de consciência e ataxia (18). Na avaliação destes indivíduos podem também encontrar-se papiledema, reflexos plantares extensores e sinais neurológicos focais, e já foram descritas alucinações e hemiparesia (17). O diagnóstico de ECEA faz-se na presença de ou uma alteração no estado mental ou ataxia num indivíduo que já apresentava previamente sintomas de MAM, ou na presença de ambos num indivíduo sem MAM (21). Estima-se que o edema cerebral de altitude tenha uma prevalência de 0.5-1% a altitudes superiores a 4500 m (22).

Se considerarmos que os efeitos cerebrais da altitude se distribuem ao longo de um espectro, o MAM seria a forma mais leve e o ECEA o estágio encefalopático final, com potencial fatal. Sem tratamento, pode evoluir para coma dentro de 24 horas (19). A fisiopatologia do ECEA é melhor compreendida do que a do MAM. Está bem estabelecido que o edema cerebral se desenvolve devido à vasodilatação cerebral secundária à hipóxia, que resulta em transudação dos microcapilares cerebrais. Já foi demonstrado o edema cerebral em estudos *post mortem* (23) e em imagens obtidas através de ressonância magnética evidenciou-se sinais de edema na substância branca, especialmente marcado no esplénico do corpo caloso (24). A fisiopatologia do MAM deixa mais dúvidas, embora algumas teorias a coloquem no mesmo espectro do ECEA, com um grau mais leve de edema a causar os seus sintomas (18).

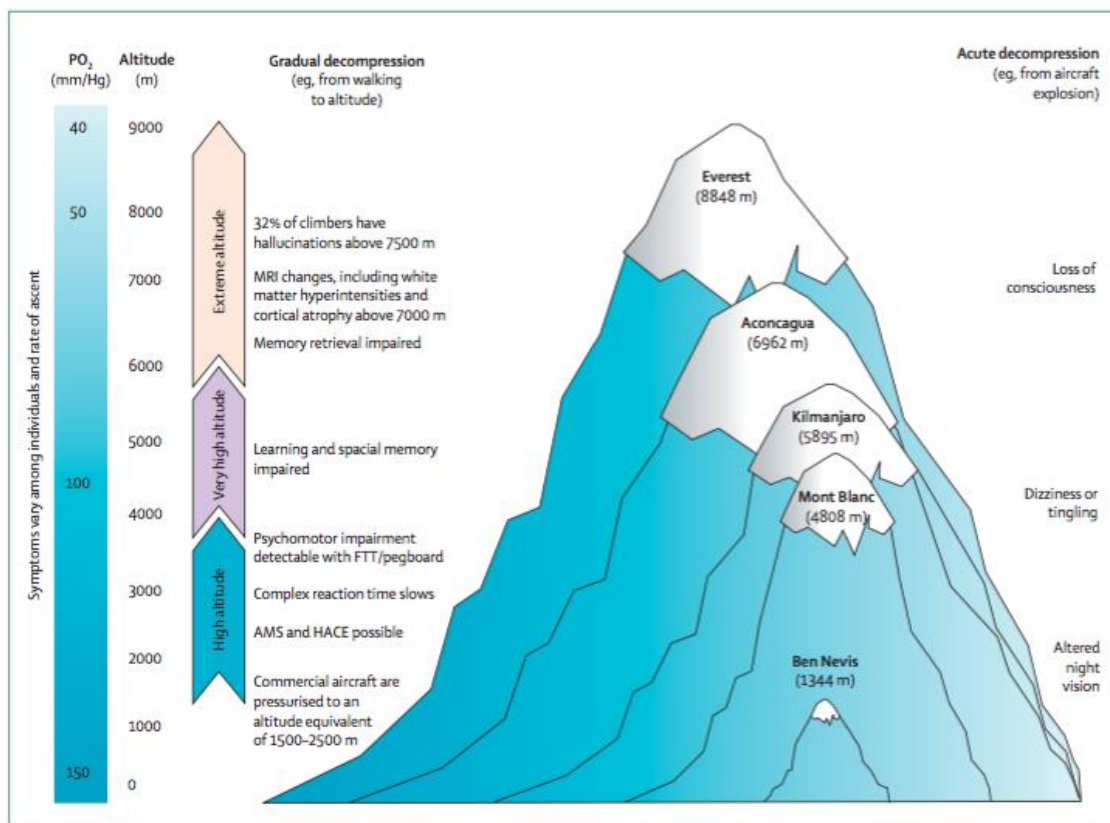


Figura 1. Consequências neurológicas do aumento de altitude (19).

O edema agudo do pulmão é outra forma rara e grave da doença de altitude. Estima-se que afeta 1-2% dos indivíduos que ascendem acima de 4500 m e pode ou não ser precedido por sintomas de MAM (17). Manifesta-se com dispneia em repouso, tosse, diminuição na performance física, ferveores ou sibilos na auscultação pulmonar, cianose central e taquipneia ou taquicardia. Na radiografia de tórax poder denotar-se congestão dos vasos pulmonares e infiltrados predominantes nos lobos inferiores (25). É a doença da altitude que apresenta maior taxa de mortalidade. 50% dos casos fatais de EPEA têm evidência de ECEA concomitante na autópsia, o que reafirma a existência de uma fisiopatologia interligada destas entidades (26).

A progressão para formas graves de doenças da altitude é rara, contudo, mesmo nas suas formas mais leves, estas representam um desconforto significativo e por vezes incapacitante para quem visita elevadas altitudes. A sua prevenção faz-se sobretudo através de um perfil de ascensão lento, não sendo recomendado ascender mais de 300-500 m, quando em localizações acima dos 3000 m, de forma a permitir que a aclimatização prepare o corpo para este novo ambiente (27).

O Livro Amarelo do CDC recomenda que se evite ascender acima de 2750 m em menos de um dia, que não se ascenda mais de 500 m por dia e que se reserve um dia da viagem para a aclimatização. Deve também ser evitado o uso de álcool e o exercício físico intenso nas primeiras 48 horas, e se possível, visitar uma localização situada acima dos 2750 m no mês anterior à viagem (28).

Contudo, isto nem sempre é praticável, quer por constrangimentos de tempo, quer por voos diretos para destinos em altitude, ou até por situações que requerem subidas emergentes, como missões de resgate (20). Assim, torna-se necessário por vezes recorrer a prevenção farmacológica.

Não existe atualmente nenhuma norma portuguesa que oriente esta prescrição, o que naturalmente advém da não existência em Portugal de localizações com altitude suficiente para causar as entidades clínicas previamente descritas. Os profissionais de saúde que realizam consulta do viajante em Portugal dispõem do Livro Amarelo do CDC mencionado, para aconselharem viajantes para zonas de altitude, que recomenda a profilaxia com acetazolamida (28). Este medicamento em Portugal é sujeito a receita médica, e pode apresentar efeitos adversos indesejáveis, como parestesias, aumento da diurese, perturbações do paladar e reações de hipersensibilidade (29).

O objetivo desta tese reside em determinar a eficácia clínica de abordagens medicamentosas alternativas e menos utilizadas para a prevenção do mal agudo da montanha, que poderão eventualmente ser contempladas numa norma portuguesa que auxilie os profissionais de saúde portugueses a aconselhar utentes da consulta do viajante, ou até ser consultada diretamente por estes.

2. Metodologia

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através do motor de busca PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) usando os seguintes termos MeSH de pesquisa: “high altitude”, “acute mountain sickness”, “prevention”. Foram aplicados os filtros Clinical Trial, Meta-Analysis e Randomized Controlled Trial. Não houve restrição de idioma ou de data de publicação. As publicações foram selecionadas de acordo com a relevância do seu conteúdo, tendo sido dada preferência aos artigos mais recentes. A partir dos artigos obtidos, da referida pesquisa, foram ainda tidos em conta outros trabalhos mencionados nas suas bibliografias, cujo interesse era pertinente. Foram ainda consultados livros de texto especializados e fontes de informação de sociedades científicas relevantes.

3. Resultados

Desta pesquisa bibliográfica, foram selecionados 33 estudos que testaram a eficácia de diferentes fármacos na prevenção do mal agudo da montanha. De seguida, descrevem-se esses estudos organizados em capítulos.

3.1. Acetazolamida

A acetazolamida é o *gold standard* para a profilaxia e tratamento do mal agudo da montanha (30,31). É um diurético que atua inibindo a enzima anidrase carbónica presente no túbulo proximal dos nefrónios, nos eritrócitos, nos quimiorreceptores, no cérebro e na vasculatura pulmonar e sistémica. Pensa-se que a sua ação no MAM se deve à inibição da anidrase carbónica renal, precipitando uma diurese do bicarbonato de sódio, resultando em acidose metabólica, o que leva a um aumento da ventilação. A produção de LCR é também reduzida (19). Contudo, nas doses elevadas necessárias para a prevenção do MAM, a acetazolamida pode produzir efeitos adversos desagradáveis, como parestesias, disgeusia, poliúria e reações de hipersensibilidade em indivíduos alérgicos às sulfonamidas, o que pode reduzir a *compliance* (32). Estudos mais recentes mostraram a sua eficácia em doses mais baixas, com menor incidência de efeitos adversos, pelo que o debate quanto à melhor estratégia continua aberto (33).

Kayser et al (34) conduziu uma revisão sistemática e metanálise em 2011, na qual foram incluídos 24 ensaios clínicos randomizados, decorridos entre 1967 e 2011. Esta metanálise pretendia visitar as conclusões de Dumont et al (32), que sugeria que apenas doses diárias de acetazolamida de 750 mg demonstraram efeitos na prevenção do mal agudo da montanha, e que não existia evidência da eficácia de doses inferiores. Esta conclusão foi contestada, pois na altura acreditava-se que doses mais baixas eram igualmente eficazes, e com um perfil de efeitos adversos mais favorável. A metanálise de Kayser somou um total de 1865 participantes, em que 1011 receberam acetazolamida nas doses de 250, 500 e 750mg/dia, enquanto que 854 agiram como controlo e receberam placebos. Nenhum ensaio estudou doses inferiores a 250 mg. Os estudos utilizaram diferentes métodos de avaliação do desenvolvimento de MAM, como o Lake Louise Score, o Environmental Symptom Questionnaire, o General High Altitude Questionnaire ou outros. Quando analisado independentemente de outras variáveis (velocidade e modo de ascensão, altitude máxima atingida, tempo de exposição à altitude máxima, momento da toma da acetazolamida, risco basal), o risco relativo em comparação com o placebo de desenvolver sintomas de mal agudo da montanha foi de

0.55 (95% CI 0.42 - 0.74) para a dose de 250 mg; 0.50 (95% CI 0.40 - 0.63) para a dose de 500 mg e 0.45 (95% CI 0.34 - 0.61) para a dose de 750 mg. Estes riscos relativos mostram uma redução consistente com o aumento da dose, de 9% quando esta aumenta de 250 mg para 500 mg e de adicionais 9% de 500 mg para 750 mg. Os efeitos adversos mais frequentemente reportados em todos os estudos foram parestesias, poliúria e distúrbios do paladar. O risco de parestesias aumentou com todas as doses administradas, e não mostrou ser dependente da dose. O risco de desenvolver poliúria e distúrbios de paladar aumentou com as doses de 500 e 750 mg/dia, mas não com 250 mg/dia.

3.2. Corticosteróides

A seguir à acetazolamida, a dexametasona é o segundo fármaco mais estudado na prevenção do MAM, e pensa-se que atua em razão do seu efeito anti-inflamatório e inibidor da libertação de citocinas e da permeabilidade capilar. Contudo, os potenciais efeitos adversos dos corticosteróides, que incluem supressão adrenal, doença péptica, reativação de infeções e psicose, limitaram o seu uso àqueles a quem a acetazolamida é contraindicada e a pessoal de resgate, a quem a ascensão rápida a altitudes elevadas é mandatória (19).

Johnson et al (35) conduziram o primeiro estudo que testou a eficácia da dexametasona como agente profilático no mal agudo da montanha, assentes nas utilizações prévias deste fármaco como tratamento de edema cerebral de diversas causas. Oito jovens saudáveis foram subitamente expostos a uma altitude simulada de 4570 m, tendo recebido 4mg de dexametasona a cada 6h ou placebo, com início 1 dia antes e manutenção durante as 42h de exposição à altitude. 3 semanas depois repetiu-se o mesmo procedimento, mas com os indivíduos agora trocando de grupo. Estudos anteriores nas mesmas instalações mostraram que 75% dos indivíduos desenvolvem MAM ao submeter-se a estas condições sem qualquer tratamento. Os sintomas foram avaliados com o Environmental Symptom Questionnaire, subdividindo os resultados deste em MAM cerebral (MAM-C) e MAM respiratório (MAM-R) (sendo os valores superiores a 0.7 e 0.6 pré-definidos como MAM, respetivamente), e uma entrevista clínica. A dexametasona mostrou-se significativamente relevante na redução do score médio de MAM, de 1.09 ± 0.18 para 0.26 ± 0.08 ($p < 0.05$) no MAM-C e de 0.64 ± 0.09 para 0.31 ± 0.06 no MAM-R ($p < 0.05$). Foram ainda tiradas imagens da retina dos indivíduos, com o intuito de medir o diâmetro da artéria central da retina. Os indivíduos tinham todos um aumento deste em elevada altitude, o que é compatível com o aumento de fluxo sanguíneo cerebral, mas sendo este menos marcado nos

indivíduos que receberam dexametasona ($p < 0.01$). Esta diferença verificou-se durante todo o estudo e não particularmente em elevada altitude. Apesar de não se terem feito medições do output urinário, observou-se que a administração de dexametasona se associava a um aumento da diurese, ao contrário da diminuição que se verificou no grupo placebo. Estabeleceram-se correlações significativas entre o desenvolvimento de MAM-C e o alterações de output urinário ($r_s = -0.51$, $p < 0.05$) e alterações no diâmetro da artéria central da retina ($r_s = 0.48$, $p < 0.06$). Não se observaram diferenças na pressão arterial, glicemia, formação de edemas ou ocorrência de psicose. Verificaram-se reduções muito significativas no cortisol matinal ($p < 0.001$) e um indivíduo reportou dispepsia enquanto tomava dexametasona.

Ellsworth et al (36) conduziu um ensaio clínico que comparava a eficácia de 250 mg de acetazolamida e 4 mg de dexametasona, administradas a cada 8 horas, como profilaxia para o MAM durante uma subida rápida ao Monte Rainier, no estado americano do Washington (elevação de 4392 m), tendo sido depois avaliados com recurso a uma versão abreviada do Environmental Symptom Questionnaire. Dos 42 indivíduos que atingiram o cume, 76.9% do grupo que recebeu placebo desenvolveu MAM, 53.3% do grupo que recebeu acetazolamida e 25% do grupo que recebeu dexametasona (dexametasona versus placebo $p < 0.05$, dexametasona versus acetazolamida $p < 0.05$). 20% dos indivíduos grupo que recebeu acetazolamida reportou náuseas mesmo em baixas altitudes, um possível efeito adverso da acetazolamida que se pode confundir com a sintomatologia de MAM. Nenhum dos indivíduos do grupo placebo ou dexametasona apresentou este sintoma. Dentro dos sintomas cerebrais do ESQ, analisaram-se os sintomas cerebrais positivos (satisfação, vigor, ânimo, energia, clareza de pensamento) e negativos (tonturas, cansaço, lassidão, sonolência, perturbações do sono). A dexametasona mostrou uma melhoria marcada dos sintomas cerebrais positivos em relação à acetazolamida e ao placebo (2.68 ± 1.2 vs 1.65 ± 1.0 vs 1.74 ± 1.2 , $p < 0.05$). Os sintomas cerebrais negativos melhoraram em relação ao placebo, mas não apresentaram uma diferença relevante relativamente ao grupo acetazolamida.

Zell et al (37) investigaram a possibilidade de existência de um efeito aditivo ou sinérgico de uma combinação de acetazolamida e dexametasona na prevenção de MAM. Neste estudo foram utilizadas doses de 250 mg de acetazolamida duas vezes ao dia e 4 mg de dexametasona a cada 6h, isoladamente ou em combinação, e foram comparadas entre elas e com o placebo. Através de seriadas avaliações de sintomas através do ESQ, em diferentes altitudes nas montanhas da Sierra Nevada californiana, a combinação dexametasona e acetazolamida foi consistentemente superior a qualquer uma das drogas isoladamente e ao placebo. A análise estratificada por ordem de

superioridade foi: combinação > acetazolamida > dexametasona > placebo (ESQ-C $p = 0.002$, ESQ-R $p = 0.001$). Relativamente a efeitos adversos, indivíduos que receberam acetazolamida reportaram parestesias e alterações visuais e do paladar, enquanto que mais de metade dos indivíduos que receberam dexametasona relataram fadiga, depressão e insónia depois de descontinuar o medicamento. 5 de 7 destes classificaram a depressão como tão severa que não desejam voltar a tomar dexametasona. Nos grupos que receberam a combinação observou-se um *overlap* destes efeitos adversos.

Rock et al (38) pretendia determinar que esquema de administração de dexametasona apresentava maior benefício. Para isso, submeteu 28 homens a uma altitude simulada de 4570 m numa câmara hipobárica, enquanto tomavam dexametasona em diferentes doses (4 mg, 1 mg, 0.25 mg) a cada 12h, ou placebo. Permaneceram “em altitude” durante 45 horas, e foram avaliados para sintomas de MAM através do ESQ e entrevista clínica. Enquanto que tanto a dose de 4 mg e de 1 mg reduziram geralmente o score calculado pelo ESQ, apenas a dexametasona 4 mg o fez de forma estatisticamente relevante. A dose de 0.25 mg mostrou-se sem eficácia.

Basu et al (39) estudou o efeito de outro glicocorticoide na prevenção do MAM, num ensaio clínico conduzidos nos Himalaias Ocidentais a uma elevação de 3450 m, para onde foram transportados por via aérea. 50 indivíduos foram distribuídos por 5 grupos e receberam diariamente prednisolona 10 mg (Grupo I), prednisolona 20 mg (Grupo II), prednisolona 40 mg (Grupo III), dexametasona 0.5 mg (Grupo IV) ou placebo (Grupo V). Foram avaliados para o desenvolvimento de MAM através do LLS: os Grupos II e III mostraram valores significativamente mais baixos que os Grupos I, IV e V, no entanto não mostraram diferença estatisticamente relevante entre eles, pelo que se determinou que 20 mg seria a dose de prednisolona desejável para uma redução ótima dos sintomas de MAM. As medições dos níveis de cortisol sérico nos Grupos I e II não foram significativamente diferentes dos valores pré ascensão nos primeiros dias em altitude, mas aumentaram significativamente pelo 8º dia. Nos Grupos III e IV, nos primeiros dias houve uma redução significativa neste valor ($p < 0.01$), no entanto este aumentou pelo 8º dia.

Zheng et al (40) conduziu um ensaio clínico em que estudou o efeito profilático da inalação de budesonida (200 µg, bid) e da dexametasona (4mg, bid), numa altitude de 3900 m. Dos 124 participantes que completaram o ensaio, 23.81% do grupo que recebeu budesonida desenvolveu MAM, 30.77% do grupo que recebeu dexametasona e 60.46% do grupo placebo ($p = 0.0006$ e $p = 0.0071$, respectivamente), ao fim de 3 dias em altitude. A diferença na incidência observada entre o grupo que recebeu budesonida

e dexametasona não alcançou significância estatística. As incidências de MAM severo foram de 4.76% no grupo budesonida, 7.69% no grupo dexametasona e 39.53% no grupo placebo ($p = 0.0001$ e $p = 0.0008$, respectivamente). Os scores médios segundo o LLS foram de 1.64 ± 1.65 , 1.92 ± 1.72 e 3.42 ± 2.30 ($p = 0.0011$ e $p = 0.0144$, respectivamente). As saturações de oxigênio registadas foram superiores em ambos os grupos que receberam os esteróides em comparação com o grupo placebo ($p < 0.05$). Nenhum indivíduo do grupo que recebeu budesonida reportou efeitos adversos; no grupo que recebeu dexametasona 4 indivíduos reportaram eructação persistente e abandonaram o estudo.

Chen et al (41) estudou os efeitos da budesonida (BUD), do procaterol (PT, um agonista dos recetores β_2 oral) e a combinação budesonida/formoterol (BUD/FM), com base em evidências anteriores de que os agonistas β_2 têm algum efeito protetor no edema agudo do pulmão de elevada altitude. 80 indivíduos foram divididos em grupos (BUD 200 μg bid, PT 25 μg bid, BUD/FM 160 $\mu\text{g}/4.5$ μg bid, e placebo) e iniciaram a administração 3 dias antes de ascenderem até aos 3700 m, por via aérea. Recorrendo ao LLS, 25% dos indivíduos tratados com budesonida foram diagnosticados com MAM nas primeiras 20 h de exposição a altitude, contra 70% dos indivíduos que tomaram placebo ($p < 0.01$). As diferenças na incidência de MAM nos grupos PT e BUD/FM não alcançaram significância estatística quando comparados com o placebo (50% vs 70%, $p > 0.05$). Os indivíduos no grupo PT e BUD/FM aparentaram ter maior incidência de MAM quando comparado com o placebo às 72 h (30% vs 10%) e às 120 h (20% vs 10%) de exposição, apesar destas diferenças não terem sido estatisticamente significativas ($p > 0.05$). A saturação de oxigênio foi superior, em média, em todos os grupos que foram tratados, em comparação com o placebo (88.90% vs 88.55% vs 89.67% vs 86.2%, $p < 0.05$), às 20 h e 72 h, mas não às 120 h ($p > 0.05$). No grupo BUD, a saturação de oxigênio correlacionou-se negativamente com o score de MAM ($R = -0.45$, $p = 0.0489$). Os indivíduos com score diagnóstico de MAM apresentaram maiores reduções na SpO_2 . Não se observaram diferenças estatisticamente relevantes nas provas de função pulmonar entre nenhum dos grupos. Nenhum participante de nenhum grupo reportou qualquer efeito adverso.

Lipman et al (42) comparou pela primeira vez o efeito da budesonida com a acetazolamida, o tratamento standard para o MAM. 103 participantes foram randomizados para receber budesonida 180 μg inalada bid, acetazolamida 125 mg oral bid, ou placebo, antes de ascenderem a uma altitude de 3810 m. Um número inferior de indivíduos no grupo acetazolamida ($n = 15$, 43%) desenvolveu MAM, comparado com o grupo budesonida ($n = 24$, 73%) (OR 3.5, 95% CI 1.3 - 10.1) e o grupo placebo ($n = 22$,

63%) (OR 0.5, 95% CI 0.2 - 1.2). A incidência de MAM severo foi também significativamente inferior no grupo acetazolamida. O grupo que recebeu acetazolamida teve, de forma estatisticamente relevante, frequências cardíacas mais baixas e uma resposta hiperventilatória mais forte. Uma resposta ventilatória mais fraca foi correlacionada com sintomatologia de MAM mais exuberante.

3.3. Anti-inflamatórios não esteróides

O ibuprofeno é um anti inflamatório não esteróide, amplamente disponível sem receita médica, comumente utilizado por indivíduos em elevadas altitudes para o tratamento das cefaleias (43). O ibuprofeno, através da inibição da enzima ciclooxigenase, inibe a produção de prostaglandinas e a restante cascata inflamatória, que se sabe que sensibilizam recetores meningovasculares mediadores da nocicepção (44). Contudo, no que diz respeito ao MAM, os resultados dos estudos são conflitantes quanto ao papel do ibuprofeno e da sua ação anti-inflamatória na sua prevenção (45).

Gertsch et al (45) conduziu um ensaio clínico em que recrutou participantes a altitudes de 4280 m e 4358 m e os dividiu em três grupos, administrando-lhes ibuprofeno 600 mg, acetazolamida 85 mg ou placebo, 3 vezes ao dia durante a ascensão até aos 4928 m. Avaliou-se primariamente a incidência de cefaleias, a incidência de MAM através do LLS e secundariamente, a severidade das cefaleias através da Visual Analog Scale (VAS) e a saturação de oxigénio pela oximetria de pulso. Nos resultados primários, não se observou diferença entre a prevenção de cefaleias pela acetazolamida e o ibuprofeno (27.1% vs 27.5%, $p = 0.95$), mas quando comparados com o placebo, qualquer medicamento foi eficaz (45.3%, $p = 0.01$). Quanto ao mal agudo da montanha, as incidências foram de 18.8% para o grupo que recebeu acetazolamida, 13.7% para o grupo que recebeu ibuprofeno e 28.6% para o grupo placebo ($p = 0.03$). A dessaturação de oxigénio foi maior para o grupo placebo ($- 5.4\% \pm 4.2$, $p = 0.03$) e semelhante entre os grupos que receberam acetazolamida e ibuprofeno ($- 3.9\% \pm 3.8$ vs $- 3.9\% \pm 4.1$, $p = 0.99$).

Lipman et al (46) avaliaram se o ibuprofeno era superior ao placebo na prevenção do mal agudo da montanha, nas White Mountains da Califórnia. Numa amostra de 86 indivíduos, 42 receberam placebo e 44 receberam 600mg de ibuprofeno, no início do estudo, a uma altitude de 1240m, depois de serem transportados de carro até 3545m, depois de caminharem até 3810m, onde passaram a noite, e a dose final foi administrada na manhã do dia seguinte. Foi considerado MAM um LLS superior a 3, na presença de cefaleias. Um número significativamente inferior de participantes no grupo

ibuprofeno desenvolveu mal agudo da montanha, em comparação com o grupo placebo (43% vs 69%, OR = 0.3 95% CI 0.1-0.8). Observou-se também que os sintomas eram menos severos no grupo ibuprofeno, apesar de não se ter conseguido atingir significância estatística. Analisando individualmente os parâmetros do Lake Louise Score, não se observou diferença na incidência de cefaleias. Os sintomas em que se observou maior diferença foram do foro gastrointestinal (47.5% vs 22.7%, OR = 0.3 95% CI 0.1-0.8).

Gertsch et al (47), dois anos depois do seu primeiro estudo sobre o papel do ibuprofeno na prevenção do MAM, propôs-se a estudar a eficácia deste face ao placebo, num trail para o Monte Everest nos Himalaias Nepaleses. Na amostra de 232 indivíduos, 109 receberam placebo e 123 3 doses diárias de ibuprofeno 600mg. Dos 232 inicialmente recrutados, 49 quebraram o protocolo mas completaram o estudo e foram recolhidos os seus dados para análise. Nesta análise ITT, o ibuprofeno mostrou-se significativamente mais eficaz na redução da incidência de MAM (24.4% vs 40.4%, $p = 0.01$), na incidência de cefaleias (42.3% vs 60.5%, $p < 0.01$), e na severidade das cefaleias (4.9% vs 14.7%, $p = 0.01$). A saturação de oxigénio no local de fim do estudo era também superior no grupo que recebeu ibuprofeno (82.4% vs 80.8%, $p = 0.035$). A análise dos resultados dos 183 indivíduos que não quebraram o protocolo, apesar de consistente com a análise ITT, não atinge significância estatística. Nenhum dos indivíduos neste estudo desenvolveu ECEA ou EPEA. Um indivíduo, que se descobriu estar no grupo que recebeu ibuprofeno, reportou fezes negras e 10 reportaram dores gástricas (3 do grupo placebo e 7 do grupo ibuprofeno).

Kanaan et al (48) propuseram-se a estudar se os efeitos protetores do ibuprofeno face ao mal agudo da montanha se deviam ao efeito anti-inflamatório ou apenas a uma camuflagem dos sintomas, nomeadamente das cefaleias. Pressupuseram que, quando comparado com o paracetamol, um AINEs com ação predominantemente analgésica, o ibuprofeno apresentaria um efeito protetor maior. Conduziu um estudo num trail para o Monte Everest, com início nos 4371 e 4410 m, e término nos 4940 m, onde os participantes foram avaliados para o desenvolvimento de MAM através do LLS. Foram analisados os dados de 225 participantes, que tinham recebido ou 3 doses de ibuprofeno 600mg ou 3 doses de paracetamol 1000mg. No total, a incidência de MAM foi de 19.1% (43 participantes), 14% abaixo do que seria expectável sem qualquer tratamento, segundo estudos anteriores nesta localização, o que sugere que ambas as intervenções têm efeito profilático. Destes, 25 eram do grupo que recebeu paracetamol e 18 do grupo que recebeu ibuprofeno (22.1% vs 16.1%, $p = 0.235$), uma diferença sem significância estatística. Não se observou também diferença significativa na severidade

do MAM global, nem na incidência de cefaleias, ao contrário do que se observou quanto à severidade destas, que se definiu como score de cefaleia superior a 2 no LLS: estas foram menos severas no grupo ibuprofeno (2.5% vs 10.6%, $p = 0.02$). A dessaturação de oxigénio foi também menos acentuada no grupo ibuprofeno (-3.2% vs -5.0%, $p = 0.01$). Outros sintomas avaliados no LLS foram também analisados, mas não se observou diferenças estatisticamente significativas na distribuição dos sintomas gastrointestinais, fadiga, astenia, tonturas ou distúrbios do sono. Nenhum dos participantes desenvolveu ECEA, EPEA ou apresentou qualquer efeito adverso.

Burns et al (49), repetiu o estudo de Lipman et al (46), mas introduzindo um grupo de comparação com a acetazolamida. Numa amostra de 92 indivíduos, a incidência total de MAM foi de 56.5%, tendo sido superior no grupo que recebeu ibuprofeno (62.2% vs 51.1%, 95% CI = -11.1% to 33.5%). Não houve diferenças significativas nos scores obtidos, na severidade do MAM ou na incidência de sintomas individuais, incluindo cefaleias ($p = 0.54$). Foi detetada uma correlação forte entre a qualidade do sono, medida através do Groningen Sleep Quality Survey (GSQS), e o score de MAM ($r = 0.44$, 95% CI = 0.27 to 0.60, $p = 0.001$). O grupo que recebeu acetazolamida apresentou uma saturação periférica de oxigénio consideravelmente superior (88.5% vs. 85.6%, $p = 0.001$).

3.4. Ginkgo biloba

O extrato da folha da planta chinesa Ginkgo biloba tem sido proposto como um agente antioxidante eficaz, tendo demonstrado eficácia clínica em doentes com demência, doença cerebrovascular e doença arterial periférica. Tem ainda um perfil de efeitos adversos igual ao placebo, o que sugere que pode ser utilizado com segurança (50,51).

Roncin et al (52) publicaram em 1996 o primeiro estudo que mostrou benefício do extrato de Ginkgo biloba na profilaxia do mal agudo da montanha. 44 participantes numa expedição aos Himalaias foram divididos em dois grupos, em que o primeiro recebeu 160 mg de extrato de Ginkgo biloba por dia durante 5 dias, e o segundo grupo recebeu placebo. Para avaliação do desenvolvimento de MAM foi utilizado o Environmental Symptom Questionnaire (ESQ). Após uma ascensão lenta, desde os 1800m até aos 5200m ao longo de 10 dias, nenhum dos indivíduos que recebeu GB desenvolveu mal agudo da montanha, contra 40.9% dos indivíduos que tomaram placebo ($p < 0,001$).

Gertsch et al (53) conduziram um ensaio clínico cujo objetivo era avaliar a utilidade do Ginkgo biloba como profilaxia para o mal agudo da montanha, quando iniciado um dia antes de uma ascensão rápida. Dos 26 participantes, todos eles residentes ao nível do mar e sem qualquer aclimatização prévia, 12 receberam extrato de Ginkgo biloba na dose 180 mg/dia (dividido em 3 doses de 60mg) e 12 receberam placebo, 1 dia antes de serem transportados de helicóptero para o cume do Mauna Kea, no Hawaii (4205 m) no espaço de 3h. Neste estudo, o mal agudo da montanha definiu-se como um LLS superior a 3, com cefaleias. No global, 21 dos 26 (81%) participantes desenvolveram sintomas de mal agudo da montanha ao fim do primeiro dia em altitude. Os indivíduos que receberam Ginkgo biloba tiveram menos incidência de mal agudo da montanha incapacitante, com necessidade de descida imediata (16.7% vs 64.3%, $p= 0,02$). Não foram observados efeitos adversos por nenhum dos participantes.

Gertsch et al (54) posteriormente estudou este mesmo efeito nos Himalaias numa maior amostra, e agora também em comparação com a acetazolamida. 487 participantes completaram o estudo, sendo que destes 124 receberam duas doses diárias de 120mg de Ginkgo biloba, 118 receberam 250mg de acetazolamida duas vezes ao dia, 126 receberam uma combinação de ambos e 119 receberam placebo. Foram avaliados diariamente ao longo de 18 dias para a incidência de MAM através do LLS (considerou-se MAM um $LLS > 3$), bem como se avaliaram a saturação de oxigénio do sangue arterial e a incidência e severidade de cefaleias. A incidência de MAM foi de 34% no grupo que recebeu placebo, 12% no grupo que recebeu acetazolamida, 35% no grupo que recebeu GB e 14% nos que receberam a combinação. Um achado relevante neste ensaio clínico foi o aumento na incidência de cefaleias no grupo que recebeu a combinação, quando comparado com o grupo que recebeu apenas acetazolamida (31% vs 19%).

O estudo de Jowers et al (55) teve por base estudos prévios, que demonstraram que havia uma diminuição no óxido nítrico exalado após um período de exposição a hipóxia normobárica, comparativamente com normóxia, e tinha como objetivo determinar a influência do Ginkgo biloba no metabolismo do óxido nítrico em condições normóxicas e hipóxicas. Numa amostra de 9 indivíduos, efetuou medições do NO no ar nasal exalado em 4 condições diferentes: normóxia, antes e depois de receber Ginkgo biloba 120mg duas vezes ao dia durante 5 dias; e após 20 minutos de exposição a uma mistura de gases a 12% de oxigénio, que simulava uma altitude de 3500-4000m, antes e depois de receber Ginkgo biloba 120mg duas vezes ao dia durante 5 dias. Em concordância com os estudos anteriores, demonstrou-se que o NO exalado diminuía após exposição a hipóxia normobárica, comparativamente à normóxia (118 ± 18 nL/min vs 157 ± 16

nL/min, $p < 0.03$). Após os 5 dias de administração de GB, o NO no ar exalado aumentou em condições de normóxia (259 ± 46 nL/min, $p < 0.02$) e teve uma diminuição ainda mais acentuada quando medido em ambiente hipóxico normobárico (75 ± 25 nL/min, $p < 0.003$). Em termos percentuais, houve uma diminuição de 22.3% no NO exalado previamente à administração de GB, e de 73.4% após.

Moraga et al (56) estudou o efeito profilático do Ginkgo biloba na província chilena de Ollague, a uma elevação de 3696 m. Um total de 36 participantes foram divididos em 3 grupos. O primeiro ($n = 12$) recebeu 80mg/12h de extrato de GB, o segundo grupo ($n = 12$) recebeu acetazolamida na dose 250mg/12h e o terceiro grupo ($n = 12$) recebeu placebo. Avaliou-se a sintomatologia de MAM recorrendo ao LLS, ao nível do mar e em altitude. Ao longo dos 3 dias em altitude, a incidência de MAM que se observou no grupo que recebeu GB foi de 0%, contrastando com 36% no grupo que recebeu acetazolamida e 56% no grupo que recebeu placebo

Nos estudos de Leadbetter et al (57) pretendia-se esclarecer a eficácia de duas fontes diferentes de Ginkgo biloba na prevenção do mal agudo da montanha, numa ascensão rápida (2h) a Pike's Peak, no Colorado (4300m). O Estudo 1 incluiu 40 participantes e o Estudo 2, 38. Ambos foram divididos em grupos que receberam ou 120mg de GB duas vezes por dia ou placebo, durante 4 (Estudo 1) e 3 (Estudo 2) dias. O Estudo 1 e o Estudo 2 diferem na companhia farmacêutica que forneceu o extrato de Ginkgo biloba, cujas composições foram analisadas laboratorialmente. No Estudo 1, a profilaxia com GB reduziu significativamente a incidência e a severidade de MAM, avaliadas por meio do LLS, em relação ao grupo de controlo (33% vs 68%, $p = 0.027$). No Estudo 2, o mesmo não se comprovou, uma vez que 27% do grupo que tomou GB desenvolveu mal agudo da montanha, bem como 45% do grupo que tomou placebo ($p = 0.247$).

3.5. Outros

Jafarian et al (58) estudaram o efeito do sumatriptano, um agonista seletivo do recetor 5-hidroxitriptamina 1 (5-HT₁) e um vasoconstritor cerebral seletivo, que é eficaz no tratamento de enxaquecas. 97 indivíduos completaram o estudo, dos quais 48 haviam recebido 50 mg de sumatriptano e 49 placebo, numa única toma, e ascenderam de uma altitude de 1600 m para 3500 m, num resort de ski em Teerão. Foram avaliados para a presença de MAM com o LLS. No total, 30 participantes desenvolveram MAM (30.9%), 12 dos quais MAM severo (12.4%). No grupo que recebeu sumatriptano 9 desenvolveu MAM, em comparação com 21 no grupo placebo (18.8 % vs 42.9 %, $p = 0.01$). No entanto, esta redução de incidência de MAM deu-se à custa da redução de incidência de

cefaleias, e não há evidência de benefício em qualquer um dos outros sintomas nem na saturação de oxigênio. Uma participante, que tomava tetraciclina oral para acne, reportou um rash cutâneo e flushing, que desapareceu espontaneamente. É importante considerar que os triptanos apresentam sérios efeitos adversos cardiovasculares, especialmente naqueles com risco já estabelecido.

Kupper et al (59) estudou os efeitos de doses baixas de teofilina na prevenção do MAM, um inibidor da fosfodiesterase, que em doses baixas tem um efeito estimulador respiratório central e na respiração periódica durante o sono, que se teoriza que seja um mecanismo contribuinte para a desoxigenação em elevada altitude e desenvolvimento de MAM. Foram administrados 300 mg de teofilina numa única toma diária ou placebo, e conduzido o estudo a 4,559 m de altitude. A média do score de MAM calculado pelo LLS, durante toda a estadia em altitude foi de 1.5 ± 0.5 para o grupo que recebeu teofilina e 1.68 ± 1.87 para o grupo placebo ($p < 0.01$). MAM por definição ocorreu em 55.6 % dos participantes do grupo que recebeu teofilina e 87.5 % do grupo placebo ($p = 0.29$). Assim, a teofilina foi eficaz na redução da severidade, mas não da incidência de MAM. Os participantes do grupo que recebeu teofilina reportaram significativamente menos incidência de cefaleias ($p < 0.05$) e de fadiga ($p < 0.04$). A saturação de oxigênio média durante a noite foi de 73% teofilina vs 77% placebo, uma diferença sem significância estatística. Os indivíduos do grupo que recebeu teofilina tiveram menos dessaturações durante a noite e foi calculado um índice de distúrbios respiratórios durante o sono (respirações/respirações de Cheyne Stokes/h), que foi de 34.3 no grupo que recebeu teofilina e 74.2 no grupo placebo ($p < 0.05$). Não se reportaram efeitos adversos.

Dumont et al (60) estudou o magnésio baseado na hipótese de que o recetor NMDA e o influxo de cálcio desempenham um papel na mediação do fluxo cerebral e permeabilidade da barreira hematoencefálica em hipóxia, à semelhança de achados em situações de isquémia e anóxia. O magnésio antagoniza o recetor NMDA e inibe a entrada de cálcio nas células, e presume-se que daí resulte um efeito neuroprotetor. Os participantes receberam 400 mg de magnésio via oral, a cada 8h, e foram comparados com o placebo durante a ascensão a 4559 m, nos Alpes italianos. Não se observou qualquer diferença com significado estatístico na incidência de MAM entre os dois grupos ($p = 0.97$), nem na severidade ou intensidade dos sintomas de cefaleias, insónia ou ataxia. 13 indivíduos do grupo que tomou magnésio reportou a ocorrência de diarreia, em comparação com 4 do grupo placebo (RR 3.25, 95 % CI 1.18 - 8.97).

Heo et al (61) avaliou se um aumento nos níveis de hemoglobina, através de injeções profiláticas de eritropoietina previamente a uma ascensão a elevadas altitudes, poderia proporcionar prevenção face ao MAM. Dividiu os indivíduos do seu estudo em grupo placebo e grupo que receberia, semanalmente durante 4 semanas, 10,000 UI de alfaepoetina. No dia 29 deste estudo, alguns dias antes de atingir a altitude máxima no acampamento de base do Monte Annapurna (4130 m), foram feitas medições dos níveis de hemoglobina, que foram consideravelmente superiores no grupo que recebeu alfaepoetina (15.4 ± 1.1 vs 14.2 ± 1.0 g/dL, $p = 0.001$). No dia em que chegaram ao acampamento de base, 51% dos participantes do estudo desenvolveram MAM, sendo que no grupo que recebeu alfaepoetina essa percentagem foi de 30% (6/20), e no grupo que recebeu placebo foi 74% (14/19). O grupo que recebeu alfaepoetina apresentou também scores inferiores do LLS (2.9 ± 2.7 vs 5.9 ± 3.2 , $P = 0.003$). Em termos de medições fisiológicas de PA e SatO₂ não se observaram diferenças. Nenhum participante desenvolveu efeitos adversos das injeções de eritropoietina, como efeitos tromboembólicos.

Talbot et al (62) baseou-se nas descobertas de que a disponibilidade de ferro influencia as respostas fisiológicas à hipóxia e a sua deficiência aumenta a estabilidade do HIF e a pressão arterial pulmonar em elevadas altitudes, e estabeleceu a hipótese de que a suplementação com ferro teria efeito protetor contra o MAM. Testou esta hipótese em Cerro de Pasco, no Peru, onde 24 participantes foram randomizados para receber 200 mg de sacarose de ferro em 100 ml de solução salina, ou placebo, antes de ascenderem a uma altitude de 4340 m. Não houve diferença significativa no score absoluto medido em altitude ($p > 0.1$), mas o aumento em relação ao score medido ao nível do mar foi significativamente maior no grupo placebo do que no grupo que recebeu suplementação de ferro (3.4 ± 0.8 vs 1.2 ± 1.6 , $p < 0.05$). Foi observada uma correlação significativa entre as alterações na ferritina sérica e alterações no score de MAM ($R = -0.43$, $p < 0.05$). Não se observaram diferenças no hematócrito ou na saturação de oxigênio. Nenhum participante reportou efeitos adversos.

Ren et al (63) também investigou os efeitos da suplementação endovenosa com ferro, pensando que este pode ter efeitos protetores nas respostas fisiológicas e patológicas à hipóxia e ter um papel na normalização da hipertensão pulmonar. Foram excluídos deste estudo indivíduos com anemia (nível de hemoglobina ≤ 12). Os participantes deste estudo receberam 200 mg de sacarato de hidróxido de ferro intravenoso, tendo depois voado até Lhasa, na China (4300 m). Foram avaliados para o desenvolvimento de MAM nos 5 dias em que permaneceram em elevada altitude, não tendo sido em

nenhum deles observada diferença com relevância estatística entre o grupo que recebeu as injeções de ferro e o grupo placebo. Não foram reportados efeitos adversos.

Chiu et al (64) estudou a *Rhodiola crenulata*, uma planta medicinal amplamente utilizada nas regiões Himalaias e Tibete, mas que nunca foi alvo de investigação científica. Existem mais de 90 espécies pertencentes ao género *Rhodiola*, conhecidas pelas suas propriedades antioxidantes, mas a *Rhodiola crenulata* é a mais extensivamente descrita na Farmacopeia Chinesa e é considerada a de maior qualidade. Num estudo animal, o seu extrato atenuou o edema pulmonar induzido por hipóxia hipobárica; dois dos seus compostos bioativos, salidrosideo e tirosol, mostraram possuir atividade antioxidante, anti depressiva, anti fadiga e anti inflamatória pelo que se pensou que a *R. crenulata* teria alguma ação em mediar a permeabilidade alvéolo-capilar e o transporte de sódio no pulmão, em resposta à hipóxia da elevada altitude. Para este estudo foi escolhido estudar uma dose diária de 800 mg de extrato de *R. crenulata*, iniciada 7 dias antes da ascensão. A incidência de MAM nos indivíduos que receberam extrato de *R. crenulata* foi a mesma que no grupo placebo (OR 1.03, 95 % CI 0.69 - 1.52), bem como a incidência de MAM severo, de cefaleias, de cefaleias severas e a saturação de oxigénio.

Hennis et al (65) avaliou a eficácia do nitrato dietético, na forma de sumo de beterraba, na prevenção do MAM. O óxido nítrico é uma molécula essencial na regulação de processos de transporte e utilização do oxigénio, pelo que naturalmente é reconhecido como importante nos mecanismos de aclimatização e adaptação à hipóxia. Os participantes beberam diariamente 140 ml de sumo de beterraba contendo 10 mmol de nitrato ou sumo de groselha com uma quantidade de nitrato negligível, e ascenderam desde Katmandu até ao acampamento de base do Monte Everest. Os resultados avaliados através do LLS não evidenciaram qualquer influência do nitrato dietético no desenvolvimento de MAM, em relação ao placebo (OR 1.16, 95 % CI 0.59 - 2.29).

A nifedipina, tendo-se mostrado eficaz na prevenção e tratamento do edema agudo do pulmão de elevada altitude, foi estudada por Hohenhaus (66) na prevenção do MAM, assente na hipótese de que um EPEA subclínico pode prejudicar a troca de gases e conduzir ao desenvolvimento de MAM. Foi estudada uma preparação de libertação lenta de 20 mg administrada 3 vezes ao dia antes da ascensão aos 4559 m. A incidência de MAM foi idêntica no grupo que recebeu nifedipina e no grupo placebo, bem como a PO₂ e PCO₂. A administração de nifedipina associou-se a uma pressão significativamente inferior na artéria pulmonar ($p < 0.025$). Não foram reportados efeitos adversos relacionados com o seu efeito hipotensor.

Basnyat (67) conduziu o primeiro estudo de larga escala que visava averiguar a eficácia da espironolactona na prevenção de MAM, depois de vários pequenos ensaios terem sugerido que poderia ter utilidade. A espironolactona é um antagonista da aldosterona e um diurético fraco, que se pensa que teria o seu efeito devido aos níveis aumentados de aldosterona que os montanhistas teriam, devido à ativação do sistema renina angiotensina aldosterona sob o stress do exercício, e que leva a uma retenção de água e sódio e eventual sobreperfusão dos capilares e formação de edemas. Os participantes foram recrutados no Everest nepalês, e randomizados a receber 3 doses de espironolactona 50 mg bid, acetazolamida 250 mg bid ou placebo. Foram avaliados para o desenvolvimento de MAM através do LLS. A espironolactona não se mostrou melhor que o placebo na prevenção do MAM ($p = 0.19$), e não mostrou benefícios em nenhuma medição realizada, incluindo a saturação de O₂. A acetazolamida revelou um benefício muito superior na prevenção do MAM ($p = 0.09$), do MAM severo e das cefaleias.

Baillie et al (68) estudou outros antioxidantes orais como o ácido ascórbico, o tocoferol e o ácido lipóico e tentou perceber se poderiam agir sinergicamente na prevenção do MAM. O estudo não produziu qualquer evidência a favor da utilização de nenhum destes agentes.

Wohns (69), assente em evidência anterior de que a fenitoína previne o edema agudo do pulmão em cães expostos à hipóxia, e nos efeitos a nível cerebral deste fármaco anti-epiléptico, conduziu um ensaio clínico no Monte Everest. Administrou uma dose crescente de fenitoína, de forma a obter a concentração sérica desejada no dia em que fosse atingida a altitude máxima, sem dose de carga, de forma a evitar efeitos adversos, como náusea, nistagmo, ataxia e letargia. Quando comparado com o placebo, embora estes achados não tenham atingido significância estatística, a fenitoína aparenta produzir uma redução na incidência de cefaleias, que é mais evidente com o aumento progressivo de altitude. Contudo, dentro daqueles que as reportaram, o grupo que recebeu fenitoína tende a sofrer de cefaleias mais severas. A fenitoína não produziu efeitos aparentes em qualquer outro sintoma de MAM. De notar, o grupo que recebeu placebo referiu maior frequência urinária ($p < 0.05$). Não se observaram efeitos adversos.

Muza et al (70) teorizou que os recetores CysLT₁ estariam envolvidos na fisiopatologia do MAM, uma vez que se sabe que é um responsável pelo aumento da permeabilidade endotelial em outras patologias, como a asma. Para testar esta teoria, administrou montelucaste, um antagonista do recetor CysLT₁, a 11 participantes do

estudo, antes de os submeter a uma altitude simulada de 4300 m, em câmara hipobárica, juntamente com indivíduos que receberam placebo. Não se observaram diferenças na incidência e severidade de MAM, nem em medições fisiológicas entre os dois grupos.

Tabela 3. Principais conclusões dos estudos publicados

Referência	Local	Tamanho da amostra	Perfil de intervenção	Método de <i>assessment</i>	Modo de ascensão	Altitude atingida	Principais conclusões
Kayser et al, 1967-2011 (34)	Vários	1865	250mg, 500mg e 750mg de acetazolamida por dia	Vários	Vários	Várias	A dose de 250 mg é eficaz. Há evidência consistente de uma relação dose-resposta, tanto para o efeito preventivo contra o MAM, como para os efeitos indesejáveis de poliúria e distúrbios de paladar.
Johnson et al, 1984 (35)	EUA	8	4mg de dexametasona 6h/6h	ESQ e entrevista clínica	Câmara hipobárica	4570 m	A dexametasona reduz os sintomas de MAM e o diâmetro da artéria central da retina. Possível supressão adrenal e efeitos adversos de dispepsia.
Ellsworth et al, 1987 (36)	Mount Rainier, Washington, EUA	47	250mg de acetazolamida vs 4mg de dexametasona, 8h/8h	ESQ e GHAQ	Carro, caminhada	4392 m	A dexametasona foi mais eficaz na prevenção de MAM, com menos efeitos adversos.
Zell et al, 1988 (37)	Sierra Nevada, Califórnia, EUA	32	250mg de acetazolamida 2x dia vs 4mg de dexametasona 4x dia vs combinação	ESQ	Carro, caminhada	4050 m	A terapêutica combinada foi superior. Sintomas depressivos significativos são um possível efeito adverso da dexametasona.
Rock et al, 1989 (38)	EUA	28	0.25mg, 1mg, 4mg de dexametasona 12h/12h	ESQ	Câmara hipobárica	4570 m	Apenas a dose de 4 mg de dexametasona foi eficaz. Com esta dose diária de 8 mg não se observou supressão adrenal.
Basu et al, 2002 (39)	Himalaias Ocidentais	50	10mg, 20mg e 40mg de prednisolona, 0.5mg de dexametasona	LLS	Voo	3450 m	A prednisolona na dose de 20 mg reduz a incidência de MAM, sem efeitos adversos.
Zheng et al, 2014 (40)	Litang, China	124	Budesonida inalada (200 µg, bid) e dexametasona (4mg, bid)	LLS	Carro	3900 m	Budesonida inalada reduz a incidência de MAM, sem efeitos adversos.

Chen et al, 2014 (41)	Lhasa, Tibete, China	80	Budesonida inalada (200 µg, bid), procaterol 25 µg bid, budesonida/formoterol 160 µg/4.5 µg bid	LLS	Voo	3700 m	Budesonida inalada reduz a incidência de MAM, os agonistas β ₂ não mostraram eficácia.
Lipman et al, 2017 (42)	White Mountains, Califórnia, EUA	103	Budesonida inalada (180 µg, bid), acetazolamida 125mg	LLS	Carro, caminhada	3810 m	A acetazolamida oferece robusta proteção contra o MAM. A budesonida não é mais eficaz que o placebo.
Gertsch et al, 2010 (45)	Nepal	265	Ibuprofeno 600 mg 3x dia vs acetazolamida 85 mg 3x dia	LLS	Caminhada	4928 m	O ibuprofeno foi tão eficaz como uma dose baixa de acetazolamida.
Lipman et al, 2012 (46)	White Mountains, Califórnia, EUA	86	Ibuprofeno 600 mg 3x dia	LLS	Carro, Caminhada	3810 m	O ibuprofeno mostrou eficácia estatisticamente significativa, quando comparado com o placebo.
Gertsch et al, 2012 (47)	Nepal	232	Ibuprofeno 600 mg 3x dia	LLS	Caminhada	4928 m	O ibuprofeno mostrou eficácia estatisticamente significativa, quando comparado com o placebo. Reportaram-se dores gástricas como efeito adverso.
Kanaan et al, 2017 (48)	Nepal	225	Ibuprofeno 600 mg 3x dia vs paracetamol 1g 3x dia	LLS	Caminhada	4940 m	Não se verificou diferença entre o ibuprofeno e o paracetamol.
Burns et al, 2019 (49)	White Mountains, Califórnia, EUA	92	Ibuprofeno 600 mg 3x dia vs acetazolamida 125 mg 2x dia	LLS, GSQS	Carro, caminhada	3810 m	O ibuprofeno apresentou uma eficácia ligeiramente inferior. Verificou-se uma correlação entre a qualidade do sono e o desenvolvimento de MAM.
Roncin et al, 1996 (52)	Himalaias	44	160 mg de extrato de Ginkgo biloba dia	ESQ	Caminhada	5200 m	Nenhum dos indivíduos que recebeu Ginkgo biloba desenvolveu MAM.

Gertsch et al, 2002 (53)	Mauna Kea, Hawaii	26	180 mg de extrato de Ginkgo biloba dia	LLS	Helicóptero	4205 m	Os indivíduos que receberam GB tiveram menor incidência de MAM severo.
Gertsch et al, 2004 (54)	Himalaias	487	240 mg de extrato de Ginkgo biloba dia vs 250 mg acetazolamida 2x dia ou combinação	LLS	Caminhada	4928 m	O Ginkgo biloba não demonstrou maior proteção que o placebo.
Jowers et al, 2004 (55)	EUA	9	240 mg de extrato de Ginkgo biloba dia	NO no ar exalado	Câmara hipobárica	4000 m	Demonstrou-se uma redução na quantidade de óxido nítrico no ar exalado após a administração de GB.
Moraga et al, 2007 (56)	Ollague, Chile	36	160 mg de extrato de Ginkgo biloba dia vs acetazolamida	LLS	Carro	3696 m	Nenhum dos indivíduos que recebeu GB desenvolveu MAM, contra 36% dos que receberam acetazolamida.
Leadbetter et al, 2009 (56)	Pike's Peak, Colorado, EUA	78	250 mg bid 240 mg de extrato de Ginkgo biloba dia, de diferentes companhias farmacêuticas	LLS	Carro	4300 m	A origem e composição do extrato de GB pode determinar a sua eficácia.
Jafarian et al, 2007 (58)	Teerão, Irão	146	50 mg de sumatriptano	LLS	Teleférico	3500 m	Viu-se uma redução de incidência de MAM, maioritariamente à custa da redução de cefaleias.
Kupper et al, 2008 (59)	Monte Rosa, Itália	17	300 mg de teofilina	LLS	-	4559 m	A teofilina mostrou eficácia na redução da severidade, mas não da incidência de MAM.
Dumont et al, 2004 (60)	Alpes Italianos	70	400 mg de magnésio 3x dia	LLS	Teleférico, caminhada	4559 m	Sem eficácia.
Heo et al, 2014 (61)	Monte Annapurna, Himalaias	39	10.000 UI alfaepoetina semanais	LLS	Caminhada	4130 m	As injeções de alfaepoetina reduziram significativamente a incidência e severidade do MAM.
Talbot et al, 2011 (62)	Cerro de Pasco, Peru	24	200 mg de sacarose de	LLS	Carro	4340 m	O ferro mostrou algum grau de proteção.

Ren et al, 2015 (63)	Lhasa, China	41	ferro 200 mg de sacarose de ferro	LLS	Voo	4300 m	Sem eficácia.
Chiu et al, 2013 (64)	Himalaias e Tibete	102	800 mg de extrato de <i>Rhodiola crenulata</i>	LLS	Autocarro	3421 m	Sem eficácia
Hennis et al, 2016 (65)	Nepal	45	10 mmol de nitrato dietético	LLS	Caminhada	5300 m	Sem eficácia.
Hohenhaus et al, 1994 (66)	Alpes Italianos	27	Nifedipina 20 mg	LLS	Subida rápida	4559 m	Sem eficácia.
Basnyat et al, 2011 (67)	Nepal	251	Espironolactona 50 mg bid vs acetazolamida 250 mg bid	LLS	Caminhada	5000 m	A espironolactona não mostrou mais eficácia que o placebo.
Baillie et al, 2009 (68)	Chacaltaya, La Paz, Bolívia	83	Ácido ascórbico, tocoferol, ácido lipóico	LLS	Carro	5200 m	Sem eficácia.
Wohns et al, 1986 (69)	Monte Evereste	21	Dose titulada de fenitoína	LLS	Caminhada	5120 m	A fenitoína mostrou alguma redução na incidência de cefaleias.
Muza et al, 2004 (70)	Massachusetts, EUA	11	Montelucaste	LLS	Câmara hipobárica	4300 m	Sem eficácia.

4. Discussão

Após a revisão da literatura, é possível concluir que o mal agudo da montanha é uma entidade que pode incapacitar viajantes, montanhistas e trabalhadores das elevadas altitudes, obrigando à interrupção das suas atividades. A prevenção farmacológica pode reduzir globalmente a sua incidência e severidade, no entanto, dada a natureza autolimitada do MAM, esta justifica-se apenas quando o fármaco escolhido tem um perfil de efeitos adversos seguro e bem tolerado.

A acetazolamida é um fármaco comprovadamente eficaz para a prevenção do mal agudo da montanha, contudo, os seus efeitos adversos podem reduzir a adesão, uma vez que acrescenta algum grau de desconforto às já desfavoráveis condições em elevada altitude. O facto de este ser um medicamento sujeito a receita médica pode também levar os indivíduos a não procurar a sua prescrição. Uma vez que o estudo revisto (34) demonstra a eficácia de doses mais baixas ao que previamente se pensava, é viável recomendar-se iniciar a profilaxia com a dose mínima eficaz e titular de acordo com o efeito de prevenção pretendido e a tolerância aos efeitos adversos. Por outro lado, pode também recomendar-se iniciar o tratamento com uma dose mais elevada, e reduzir se os efeitos adversos forem inaceitáveis. Segundo Kayser, 250 mg é dose mínima eficaz, e diversos dos estudos seguintes o reconfirmam, utilizando esta dose como controlo para comparação com outros fármacos, com resultados favoráveis. Seria interessante estender estes estudos a doses ainda mais baixas. Contudo, é importante notar que a metanálise de Kayser tem várias limitações, pois compararam-se vários estudos pequenos e com desenhos diferentes entre eles. Para confirmar estes resultados seria necessário um estudo de larga escala, com um desenho uniforme, uma amostra grande de indivíduos não aclimatizados, que iniciariam o estudo a baixa altitude, e ascenderiam a diferentes ritmos e receberiam diferentes doses de acetazolamida.

A dexametasona aparenta ser tão eficaz na prevenção de MAM como a acetazolamida. A sua eficácia suporta a teoria de que o MAM é a consequência clínica do desenvolvimento de edema cerebral, e que esta entidade e o ECEA se encontram no mesmo espectro de fisiopatologia, uma vez que se demonstrou através das medições do diâmetro da artéria da retina que a administração de dexametasona altera as respostas da circulação cerebral à altitude (35). Contudo, a altitudes moderadamente elevadas o grau de edema pode ser tão leve que o real efeito da dexametasona pode não ser mensurável. Seria então de interesse investigar esta variável em altitudes extremas, apesar das evidentes dificuldades logísticas que tal requereria. Observou-se ainda um

efeito aditivo da acetazolamida e da dexametasona (37), o que é consistente com os seus diferentes mecanismos de ação, e apresentou um potencial uso terapêutico para a dexametasona em casos refratários à acetazolamida. No estudo de Rock (38), a dose mínima eficaz da dexametasona aparenta ser 4mg duas vezes ao dia, contudo não foi tão eficaz como quando é administrada quatro vezes ao dia. Isto implica a existência de uma relação de dose resposta, no entanto, isto também é válido para os efeitos adversos, o que limita a recomendação rotineira da dexametasona como prevenção para o MAM. Embora os seus efeitos eufóricos possam ser apelativos, apresenta também importantes efeitos psiquiátricos após a descontinuação, como insónia e depressão.

A prednisolona, um corticoide de curta ação, mostrou-se eficaz na dose de 20mg diários, sem efeitos adversos, num estudo realizado a uma altitude relativamente baixa (39). Esta, comparado à dexametasona, um corticoide de longa ação, apresentaria a vantagem de não causar uma supressão tão acentuada do eixo hipotálamo-hipófise, o que efetivamente se verificou neste estudo. Também a budenosida, ao ser um corticoesteróide inalado e com uma ação concentrada nos pulmões, seria uma opção mais segura e com menos efeitos sistémicos adversos. Mostrou diferentes eficácias nos estudos publicados (40,41,42), o que poderá estar relacionado com a dose ou com o momento das medições. No estudo de Zheng, a dose de 200 µg bid mostrou efeito protetor, contudo nos estudos subsequentes, as doses de 160 µg e 180 µg não. É importante notar que Zheng aplicou o questionário ao fim de 3 a 4 dias de permanência em elevada altitude, pelo que já haveria algum grau de aclimatização e resolução dos sintomas, o que influencia a interpretação dos resultados. Contudo, o facto de este ser um fármaco seguro fá-lo ser merecedor de mais investigação. Se a sua eficácia for comprovada, será sugestiva de uma base pulmonar para a fisiopatologia do MAM.

É importante pesar os benefícios e os efeitos adversos dos corticoesteróides orais e identificar os indivíduos que deles podem beneficiar, como indivíduos em situações de necessidade de subida rápida emergente, ou refratários ao tratamento com acetazolamida.

O ibuprofeno é também um fármaco com potencial interesse, pois está amplamente disponível, e ao não ser sujeito a receita médica, é facilmente acessível. Mostrou eficácia comparável à acetazolamida na redução de incidência e severidade, quer das cefaleias como do MAM como um todo, contudo deve levantar-se a questão se isto se deve meramente ao seu efeito analgésico, o que incorre o perigo de mascarar a

progressão do MAM para formas mais graves, ou se o seu efeito inibidor da cascata inflamatória previne de facto a instalação do MAM. No estudo de Kanaan (48), comparou-se o ibuprofeno com o paracetamol, um AINE com efeito principalmente analgésico, com resultados semelhantes. A incidência de cefaleias foi igual nos dois grupos, e a saturação de oxigénio foi superior no grupo que recebeu ibuprofeno. Os efeitos do ibuprofeno sugerem que existem outros mecanismos para além do edema cerebral a despoletar as cefaleias de elevada altitude, como mediadores inflamatórios desencadeados pela hipóxia, e os efeitos do paracetamol sugerem que a fisiopatologia do MAM é complexa, e assenta não apenas em mecanismos inflamatórios e nas vias do ácido araquidónico, mas também em mecanismos que medeiam a nocicepção e que podem ser afetados pelo paracetamol.

O ibuprofeno é bem tolerado e eficaz e pode ser útil em indivíduos com alergia às sulfonamidas e intolerância aos efeitos adversos da acetazolamida ou que não têm acesso a esta, sendo uma alternativa mais atrativa que os corticoesteróides, dado o seu perfil de segurança. Nunca foram estudadas doses superiores a 600 mg, que poderiam oferecer uma proteção mais robusta, contudo é preciso também considerar que acarretam maior possibilidade de efeitos adversos gástricos e renais.

O Ginkgo biloba é um agente antioxidante, que, no estudo de Jowers (55), sugeriu alterar o metabolismo do óxido nítrico na árvore respiratória, tanto em normóxia como em hipóxia. Extrapolando isto para a circulação cerebral, podia-se estabelecer a hipótese de que atuaria prevenindo o dano aos vasos cerebrais pelas espécies reativas de oxigénio induzidas pela hipóxia, prevenindo assim a formação de edema vasogénico. Um estudo anterior mostrou que a administração do substrato do NO, L-arginina, aumenta a incidência de MAM em indivíduos que ascendem a elevadas altitudes (71). O estudo conduzido no Hawaii (53) provavelmente não é adequado para avaliar a eficácia do Ginkgo biloba, visto tratar-se de uma subida fisiologicamente exigente e de elevado risco. O Ginkgo biloba será provavelmente mais adequado para subidas graduais, e montanhistas recreativos, como no estudo de Roncin (52). Os efeitos do Ginkgo biloba nos estudos publicados não são concordantes, o que se pode dever a diferentes desenhos dos estudos, o facto de alguns destes não serem cegos e as origens diferentes do extrato da planta. Este último é sugerido constituir um fator de eficácia variável pelo estudo de Leadbetter (57), e seria uma possível explicação para a não concordância dos resultados obtidos pelos estudos revistos. No maior estudo publicado (54), com 487 participantes, o GB apresentou eficácia semelhante ao placebo, e a sua administração concomitante com acetazolamida aumentou a incidência de cefaleias no grupo que

recebeu essa combinação. Este torna as interpretações dos efeitos vasogénicos do GB ainda mais complexa. Assim, a eficácia do GB ainda não está bem comprovada, contudo pode apresentar alguma utilidade para subidas de baixo risco, e conta com as vantagens de ser relativamente inócuo do ponto de vista de efeitos adversos, barato, e amplamente acessível.

Diversos outros fármacos menos comumente utilizados para este fim foram revistos. A importância da revisão destes estudos reside principalmente em fornecer novo conhecimento acerca da fisiopatologia do MAM. Alguns destes mostraram um efeito puramente de redução sintomática, como é o caso do sumatriptano e o seu efeito nas cefaleias de elevada altitude. O sumatriptano inibe o sistema trigéminovascular e a libertação de péptidos vasoativos, prevenindo assim a subsequente vasodilatação, inflamação e edema. Contudo, estes efeitos concentram-se maioritariamente no cérebro, por meio dos receptores 5-HT. A teofilina melhorou os sintomas, demonstrando o papel da respiração periódica e das saturações de oxigénio noturnas nos mecanismos que desencadeiam o MAM. Os fármacos que interferem na produção de glóbulos vermelhos, como a eritropoietina e o ferro mostraram algum benefício, e com algum grau de independência do valor de hemogloblina – esta seria expectável melhorar os scores de MAM uma vez que otimiza a capacidade de transporte de oxigénio. Esta relação sugere que a EPO e o ferro podem ter propriedades não eritropoiéticas que protegem o organismo dos efeitos da hipóxia.

Outros agentes, desde a *Rhodiola crenulata* empregue na medicina tradicional tibetana, até ao nitrato dietético, agentes antioxidantes e os fármacos espirolactona, fenitoina, nifedipina e montelucaste, apesar de evidências prévias ou anedóticas de que poderiam ter efeitos preventivos no MAM, não mostraram evidência nos estudos revistos.

Esta revisão, e os estudos nela incluídos apresentam limitações. Diversos estudos foram iniciados a altitudes já elevadas, o que cursa com algum grau de aclimatização e limita a interpretação da eficácia dos fármacos estudados. A maior parte destes não tinha qualquer informação acerca de ascensões prévias dos participantes, outros não eram cegos, e os desenhos dos estudos variavam muito entre si, com modos e velocidades de ascensão muito díspares, o que se sabe que é o principal fator determinante no desenvolvimento de MAM.

Para esta revisão utilizou-se apenas um motor de pesquisa, o que potencialmente exclui muitos estudos de nela serem incluídos.

Posta esta discussão, conclui-se que, de momento, o fármaco que aparenta ser mais eficaz e podemos recomendar com mais evidência para a profilaxia do mal agudo da montanha é a acetazolamida na dose de 250 mg diárias. Devemos ter ainda em conta que para diferentes fins se adequam diferentes fármacos. Um montanhista recreativo, que efetuará uma subida de baixo risco, poderia retirar muitos mais benefícios do Ginkgo biloba ou do ibuprofeno do que uma equipa de resgate em missão, na qual seria recomendável fazer uma profilaxia urgente com dexametasona. É importante estudar novas abordagens e obter evidência de maior qualidade nesta área, não só pela descoberta de novas abordagens terapêuticas, mas também porque é forma de melhor conhecer a fisiopatologia ainda obscura desta entidade. Os estudos de campo são limitados pelas condições adversas do ambiente da montanha e pela multitude de variáveis de confusão, adquirindo alguma relevância nesta área de investigação os estudos em câmaras hipobáricas.

Acima de tudo, é importante destacar que a medida mais importante na prevenção do mal agudo da montanha é não farmacológica: nenhum fármaco deverá em circunstância alguma substituir uma ascensão gradual e as medidas gerais de precaução que se devem ter em conta aquando da ascensão a elevadas altitudes.

5. Referências bibliográficas

1. Gilbert DL. The first documented report of mountain sickness: The China or Headache Mountain story. *Respiration Physiology* [Internet]. Junho de 1983 [citado 22 de Janeiro de 2021];52(3):315–26. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0034568783900889>
2. Gilbert DL. The first documented description of mountain sickness: The andean or pariacaca story. *Respiration Physiology* [Internet]. 1983 [citado 22 de Janeiro de 2021];52(3):327–47. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6351210/>
3. West JB. Torricelli and the ocean of air: The first measurement of barometric pressure. *Physiology* [Internet]. 2013 [citado 22 de Janeiro de 2021];28(2):66–73. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3768090/>
4. Wilmore JH, Costill DL, Gleim GW. *Physiology of Sport and Exercise. Medicine & Science in Sports & Exercise*. EUA: Human Kinetics; 1994.
5. Kellogg RH. La pression barométrique: Paul Bert's hypoxia theory and its critics. *Respiration Physiology* [Internet]. Julho de 1978 [citado 22 de Janeiro de 2021];34(1):1–28. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0034568778900464>
6. Xing G, Qualls C, Huicho L, River-Ch M, Stobdan T, Slessarev M, et al. Adaptation and Mal-Adaptation to Ambient Hypoxia; Andean, Ethiopian and Himalayan Patterns. Abraham E, editor. *PLoS ONE* [Internet]. Junho de 2008 [citado 22 de Janeiro de 2021];3(6):e2342. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0002342>
7. West JB. High Altitude Physiology and Diseases. Em: *Encyclopedia of Respiratory Medicine* [Internet]. Elsevier; 2006 [citado 7 de Fevereiro de 2021]. p. 272–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B0123708796001770>
8. Moore L, Niermeyer S, Zamudio S. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives. *American journal of physical anthropology* [Internet]. 1998 [citado 23 de Janeiro de 2021];27:25–64. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9881522/>

9. Richalet JP, Donoso MV, Jiménez D, Antezana AM, Hudson C, Cortès G, et al. Chilean miners commuting from sea level to 4500 m: A prospective study. *High Altitude Medicine and Biology* [Internet]. 2002 [citado 23 de Janeiro de 2021];3(2):159–66. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12162860/>
10. West JB. The Physiologic Basis of High-Altitude Diseases. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 16 de Novembro de 2004 [citado 23 de Janeiro de 2021];141(10):789. Disponível em: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00010>
11. Martin D, McKenna H. High Altitude Physiology and Medicine. Em: Reference Module in Biomedical Sciences [Internet]. Elsevier; 2020 [citado 23 de Janeiro de 2021]. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128012383116526>
12. West JB. Barometric pressures on Mt. Everest: new data and physiological significance. *Journal of Applied Physiology* [Internet]. 1 de Março de 1999 [citado 24 de Janeiro de 2021];86(3):1062–6. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1999.86.3.1062>
13. Bailey DM, Bärtsch P, Knauth M, Baumgartner RW. Emerging concepts in acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema: From the molecular to the morphological. *Cellular and Molecular Life Sciences* [Internet]. Novembro de 2009 [citado 24 de Janeiro de 2021];66(22):3583–94. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085779/>
14. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Essentials of exercise physiology: Fifth edition*. Filadélfia, EUA: Lippincott Williams and Wilkins; 2015.
15. West JB, Hackett PH, Maret KH, Milledge JS, Peters RM, Pizzo CJ, et al. Pulmonary gas exchange on the summit of Mount Everest. *Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental and Exercise Physiology* [Internet]. 1 de Setembro de 1983 [citado 24 de Janeiro de 2021];55(3):678–87. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1983.55.3.678>
16. Pugh L. Blood volume and haemoglobin concentration at altitudes above 18,000 ft. (5500 m). *The Journal of Physiology* [Internet]. 1 de Março de 1964 [citado 24 de Janeiro de 2021];170(2):344–54. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1368819/>

17. West JB. High Altitude, Physiology and Diseases. Em: Encyclopedia of Respiratory Medicine, Four-Volume Set [Internet]. Elsevier Inc.; 2006 [citado 23 de Janeiro de 2021]. p. 272–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B0123708796001770>
18. Smedley T, Grocott MP. Acute high-altitude illness: a clinically orientated review. *British Journal of Pain* [Internet]. 30 de Maio de 2013 [citado 8 de Fevereiro de 2021];7(2):85–94. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2049463713489539>
19. Wilson MH, Newman S, Imray CH. The cerebral effects of ascent to high altitudes. *The Lancet Neurology* [Internet]. Fevereiro de 2009 [citado 7 de Fevereiro de 2021];8(2):175–91. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442209700146>
20. Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, Auerbach PS, Rodway GW, Schoene RB, et al. Wilderness medical society consensus guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness. *Wilderness and Environmental Medicine* [Internet]. Junho de 2010 [citado 4 de Fevereiro de 2021];21(2):146–55. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20591379/>
21. Roach RC, Hackett PH, Oelz O, Bärtsch P, Luks AM, MacInnis MJ, et al. The 2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score. *High Altitude Medicine & Biology* [Internet]. 1 de Março de 2018 [citado 7 de Fevereiro de 2021];19(1):4–6. Disponível em: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2017.0164>
22. Hackett PH, Rennie D, Levine HD. The Incidence, Importance and Prophylaxis of Acute Mountain Sickness. *The Lancet* [Internet]. 27 de Novembro de 1976 [citado 31 de Janeiro de 2021];308(7996):1149–55. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/62991/>
23. Singh I, Khanna PK, Srivastava MC, Lal M, Roy SB, Subramanyam CS V. Acute Mountain Sickness. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 23 de Janeiro de 1969 [citado 31 de Janeiro de 2021];280(4):175–84. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM196901232800402>
24. Hackett PH, Yarnell PR, Hill R, Reynard K, Heit J, McCormick J. High-altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging. Clinical correlation and pathophysiology. *Journal of the American Medical Association* [Internet]. 9 de Dezembro de 1998 [citado 31 de Janeiro de 2021];280(22):1920–5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9851477/>

25. Hultgren HN. High-altitude pulmonary edema: Current concepts [Internet]. Vol. 47, Annual Review of Medicine. 1996 [citado 7 de Fevereiro de 2021]. p. 267–84. Disponível em: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.med.47.1.267>
26. Hackett PH, Roach RC. High-Altitude Illness. New England Journal of Medicine [Internet]. 12 de Julho de 2001 [citado 3 de Fevereiro de 2021];345(2):107–14. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200107123450206>
27. Bloch KE, Turk AJ, Maggiorini M, Hess T, Merz T, Bosch MM, et al. Effect of ascent protocol on acute mountain sickness and success at Muztagh Ata, 7546 m. High Altitude Medicine and Biology [Internet]. 1 de Março de 2009 [citado 3 de Fevereiro de 2021];10(1):25–32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19326598/>
28. High-Altitude Travel & Altitude Illness - Chapter 3 - 2020 Yellow Book | Travelers' Health | CDC [Internet]. [citado 7 de Fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/noninfectious-health-risks/high-altitude-travel-and-altitude-illness>
29. Acetazolamida - Informação Geral | INDICE.eu - Toda a Saúde [Internet]. [citado 7 de Fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/acetazolamida/informacao-geral>
30. Bradwell AR, Wright AD, Winterborn M, Imray C. Acetazolamide and high altitude diseases. Em: International Journal of Sports Medicine [Internet]. Int J Sports Med; 1992 [citado 7 de Dezembro de 2020]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1483796/>
31. Grissom CK, Roach RC, Sarnquist FH, Hackett PH. Acetazolamide in the treatment of acute mountain sickness: Clinical efficacy and effect on gas exchange. Annals of Internal Medicine [Internet]. 1992 [citado 7 de Dezembro de 2020];116(6):461–5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1739236/>
32. Dumont L, Mardirosoff C, Tramèr MR. Efficacy and harm of pharmacological prevention of acute mountain sickness: Quantitative systematic review. British Medical Journal [Internet]. 29 de Julho de 2000 [citado 7 de Dezembro de 2020];321(7256):267–72. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10915127/>

33. Basnyat B, Gertsch JH, Johnson EW, Castro-Marin F, Inoue Y, Yeh C. Efficacy of low-dose acetazolamide (125 mg BID) for the prophylaxis of acute mountain sickness: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *High Altitude Medicine and Biology* [Internet]. 2003 [citado 7 de Dezembro de 2020];4(1):45–52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12713711/>
34. Kayser B, Dumont L, Lysakowski C, Combescure C, Haller G, Tramèr MR. Reappraisal of acetazolamide for the prevention of acute mountain sickness: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 13, *High Altitude Medicine and Biology*. 2012 [citado 8 de Fevereiro de 2021]. p. 82–92. Disponível em: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2011.1084>
35. Johnson TS, Rock PB, Fulco CS, Trad LA, Spark RF, Maher JT. Prevention of Acute Mountain Sickness by Dexamethasone. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 15 de Março de 1984 [citado 10 de Dezembro de 2020];310(11):683–6. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198403153101103>
36. Ellsworth AJ, Larson EB, Strickland D. A randomized trial of dexamethasone and acetazolamide for acute mountain sickness prophylaxis. *The American Journal of Medicine* [Internet]. Dezembro de 1987 [citado 11 de Dezembro de 2020];83(6):1024–30. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934387909375>
37. Zell SC, Goodman PH. Acetazolamide and Dexamethasone in the Prevention of Acute Mountain Sickness [Internet]. 1988 [citado 12 de Dezembro de 2020]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3051673/>
38. Rock PB, Johnson TS, Larsen RF, Fulco CS, Trad LA, Cymerman A. Dexamethasone as prophylaxis for acute mountain sickness. Effect of dose level. *Chest* [Internet]. Março de 1989 [citado 11 de Dezembro de 2020];95(3):568–73. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216614101>
39. Basu M, Sawhney RC, Kumar S, Pal K, Prasad R, Selvamurthy W. Glucocorticoids as prophylaxis against acute mountain sickness. *Clinical Endocrinology* [Internet]. 1 de Dezembro de 2002 [citado 12 de Dezembro de 2020];57(6):761–7. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2265.2002.01664.x>

40. Zheng CR, Chen GZ, Yu J, Qin J, Song P, Bian SZ, et al. Inhaled budesonide and oral dexamethasone prevent acute mountain sickness. *American Journal of Medicine* [Internet]. 1 de Outubro de 2014 [citado 12 de Dezembro de 2020];127(10):1001-1009.e2. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934314003519>
41. Chen GZ, Zheng CR, Qin J, Yu J, Wang H, Zhang JH, et al. Inhaled budesonide prevents acute mountain sickness in young chinese men. *Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2014 [citado 12 de Dezembro de 2020];48(2):197–206. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0736467914008105>
42. Lipman GS, Pomeranz D, Burns P, Phillips C, Cheffers M, Evans K, et al. Budesonide Versus Acetazolamide for Prevention of Acute Mountain Sickness. *American Journal of Medicine* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2018 [citado 12 de Dezembro de 2020];131(2):200.e9-200.e16. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28668540/>
43. JR Broome, MD Stoneham, JM Beeley, JS Milledge AH. High altitude headache: treatment with ibuprofen - PubMed. *Aviation, space and environmental medicine* [Internet]. 1994 [citado 15 de Dezembro de 2020];65(1):19–20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8117220/>
44. del Rio S, Moskowitz M. High altitude headache. Lessons from headaches at sea level. *Advances in experimental medicine and biology* [Internet]. 1999 [citado 15 de Dezembro de 2020];145–53. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10634999/>
45. Gertsch JH, Lipman GS, Holck PS, Merritt A, Mulcahy A, Fisher RS, et al. Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of acetazolamide versus ibuprofen for prophylaxis against high altitude headache: The headache evaluation at altitude trial (HEAT). *Wilderness and Environmental Medicine* [Internet]. Setembro de 2010 [citado 15 de Dezembro de 2020];21(3):236–43. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1080603210002073>
46. Lipman GS, Kanaan NC, Holck PS, Constance BB, Gertsch JH. Ibuprofen prevents altitude illness: A randomized controlled trial for prevention of altitude illness with nonsteroidal anti-inflammatories. *Annals of Emergency Medicine* [Internet]. Junho de 2012 [citado 16 de Dezembro de 2020];59(6):484–90. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019606441200090X>

47. Gertsch JH, Corbett B, Holck PS, Mulcahy A, Watts M, Stillwagon NT, et al. Altitude sickness in climbers and efficacy of NSAIDs trial (ASCENT): Randomized, controlled trial of ibuprofen versus placebo for prevention of altitude illness. *Wilderness and Environmental Medicine* [Internet]. Dezembro de 2012 [citado 16 de Dezembro de 2020];23(4):307–15. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1080603212002621>
48. Kanaan NC, Peterson AL, Pun M, Holck PS, Starling J, Basyal B, et al. Prophylactic Acetaminophen or Ibuprofen Result in Equivalent Acute Mountain Sickness Incidence at High Altitude: A Prospective Randomized Trial. *Wilderness and Environmental Medicine* [Internet]. 2017 [citado 16 de Dezembro de 2020];28(2):72–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1080603217300091>
49. Burns P, Lipman GS, Warner K, Jurkiewicz C, Phillips C, Sanders L, et al. Altitude Sickness Prevention with Ibuprofen Relative to Acetazolamide. *American Journal of Medicine* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2019 [citado 16 de Dezembro de 2020];132(2):247–51. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934318310441>
50. Maitra I, Marcocci L, Droy-Lefaix MT, Packer L. Peroxyl radical scavenging activity of Ginkgo biloba extract EGb 761. *Biochemical Pharmacology* [Internet]. 26 de Maio de 1995 [citado 18 de Dezembro de 2020];49(11):1649–55. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7786306/>
51. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *Journal of the American Medical Association* [Internet]. 22 de Outubro de 1997 [citado 19 de Dezembro de 2020];278(16):1327–32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9343463/>
52. Roncin JP, Schwartz F, D'Arbigny P. EGb 761 in control of acute mountain sickness and vascular reactivity to cold exposure - PubMed. 1996 [citado 19 de Dezembro de 2020];65(5):445–52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8725471/>
53. Gertsch JH, Seto TB, Mor J, Onopa J. Ginkgo biloba for the prevention of severe acute mountain sickness (AMS) starting one day before rapid ascent. *High Altitude Medicine and Biology* [Internet]. Março de 2002 [citado 19 de Dezembro de 2020];3(1):29–36. Disponível em: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/152702902753639522>

54. Gertsch JH, Basnyat B, Johnson EW, Onopa J, Holck PS. Randomised, double blind, placebo controlled comparison of ginkgo biloba and acetazolamide for prevention of acute mountain sickness among Himalayan trekkers: the prevention of high altitude illness trial (PHAIT). *BMJ* [Internet]. 3 de Abril de 2004 [citado 19 de Dezembro de 2020];328(7443):797. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.38043.501690.7C>
55. Jowers C, Shih R, James J, Deloughery TG, Holden WE. Effects of Ginkgo biloba on exhaled nasal nitric oxide during normobaric hypoxia in humans. *High Altitude Medicine and Biology* [Internet]. Dezembro de 2004 [citado 19 de Dezembro de 2020];5(4):445–9. Disponível em: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2004.5.445>
56. Moraga FA, Flores A, Serra J, Esnaola C, Barriento C. Ginkgo biloba decreases acute mountain sickness in people ascending to high altitude at Ollagüe (3696 m) in Northern Chile. *Wilderness and Environmental Medicine* [Internet]. Dezembro de 2007 [citado 19 de Dezembro de 2020];18(4):251–7. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1080603207702521>
57. Leadbetter G, Keyes LE, Maakestad KM, Olson S, Van Tissot Patot MC, Hackett PH. Ginkgo biloba does - And does not-prevent acute mountain sickness. *Wilderness and Environmental Medicine* [Internet]. Março de 2009 [citado 19 de Dezembro de 2020];20(1):66–71. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1080603209700869>
58. Jafarian S, Gorouhi F, Salimi S, Lotfi J. Sumatriptan for prevention of acute mountain sickness: randomized clinical trial. *Annals of Neurology* [Internet]. Setembro de 2007 [citado 19 de Dezembro de 2020];62(3):273–7. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.21162>
59. Küpper TEAH, Strohl KP, Hoefler M, Gieseler U, Netzer CM, Netzer NC. Low-dose theophylline reduces symptoms of acute mountain sickness. *Journal of Travel Medicine* [Internet]. 1 de Setembro de 2008 [citado 19 de Dezembro de 2020];15(5):307–14. Disponível em: <https://academic.oup.com/jtm/article-lookup/doi/10.1111/j.1708-8305.2008.00228.x>
60. Dumont L, Lysakowski C, Tramèr MR, Junod JD, Mardirosoff C, Tassonyi E, et al. Magnesium for the prevention and treatment of acute mountain sickness. *Clinical Science* [Internet]. 1 de Março de 2004 [citado 27 de Dezembro de 2020];106(3):269–77. Disponível em: <https://portlandpress.com/clinsci/article/106/3/269/67863/Magnesium-for-the-prevention-and-treatment-of>

61. Heo K, Kang JK, Choi CM, Lee MS, Noh KW, Kim SB. Prophylactic effect of erythropoietin injection to prevent acute mountain sickness: An open-label randomized controlled trial. *Journal of Korean Medical Science* [Internet]. 2014 [citado 27 de Dezembro de 2020];29(3):416–22. Disponível em: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2014.29.3.416>
62. Talbot NP, Smith TG, Privat C, Nickol AH, Rivera-Ch M, León-Velarde F, et al. Intravenous iron supplementation may protect against acute mountain sickness: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *High Altitude Medicine and Biology* [Internet]. 1 de Outubro de 2011 [citado 27 de Dezembro de 2020];12(3):265–9. Disponível em: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2011.1005>
63. Ren X, Zhang Q, Wang H, Man C, Hong H, Chen L, et al. Effect of intravenous iron supplementation on acute mountain sickness: A preliminary randomized controlled study. *Medical Science Monitor* [Internet]. 15 de Julho de 2015 [citado 28 de Dezembro de 2020];21:2050–7. Disponível em: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/891182>
64. Chiu TF, Chen LLC, Su DH, Lo HY, Chen CH, Wang SH, et al. Rhodiola crenulata extract for prevention of acute mountain sickness: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine* [Internet]. 31 de Outubro de 2013 [citado 28 de Dezembro de 2020];13(1):298. Disponível em: <http://bmccomplementalalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-13-298>
65. Hennis PJ, Mitchell K, Gilbert-Kawai E, Bountziouka V, Wade A, Feelisch M, et al. Effects of dietary nitrate supplementation on symptoms of acute mountain sickness and basic physiological responses in a group of male adolescents during ascent to Mount Everest Base Camp. *Nitric Oxide - Biology and Chemistry* [Internet]. 30 de Novembro de 2016 [citado 28 de Dezembro de 2020];60:24–31. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089860316301410>
66. Hohenhaus E, Niroomand F, Goerre S, Vock P, Oelz O, Bärtsch P. Nifedipine does not prevent acute mountain sickness. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. Setembro de 1994 [citado 28 de Dezembro de 2020];150(3):857–60. Disponível em: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.150.3.8087361>

67. Basnyat B, Holck PS, Pun M, Halverson S, Szawarski P, Gertsch J, et al. Spironolactone does not prevent acute mountain sickness: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial by SPACE trial group (Spironolactone and Acetazolamide Trial in the Prevention of Acute Mountain Sickness Group). *Wilderness and Environmental Medicine* [Internet]. Março de 2011 [citado 30 de Dezembro de 2020];22(1):15–22. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1080603210003212>
68. Baillie JK, Thompson AAR, Irving JB, Bates MGD, Sutherland AI, Macnee W, et al. Oral antioxidant supplementation does not prevent acute mountain sickness: Double blind, randomized placebo-controlled trial. *QJM* [Internet]. 1 de Maio de 2009 [citado 30 de Dezembro de 2020];102(5):341–8. Disponível em: <https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/hcp026>
69. Wohns RNW, Colpitts M, Clement T, Karuza A, Blackett W Ben, Foutch R, et al. Phenytoin and acute mountain sickness on mount everest. *The American Journal of Medicine* [Internet]. Janeiro de 1986 [citado 30 de Dezembro de 2020];80(1):32–6. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934386900458>
70. Stephen R Muza, David Kaminsky, Charles S Fulco, Louis E Banderet AC. Cysteinyl leukotriene blockade does not prevent acute mountain sickness - PubMed. *Aviation, space and environmental medicine* [Internet]. 2004 [citado 30 de Dezembro de 2020];75(5):413–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15152893/>
71. Mansoor JK, Morrissey BM, Walby WF, Yoneda KY, Juarez M, Kajekar R, et al. L-Arginine Supplementation Enhances Exhaled NO, Breath Condensate VEGF, and Headache at 4342 m. *High Altitude Medicine & Biology* [Internet]. 13 de Dezembro de 2005 [citado 16 de Março de 2021];6(4):289–300. Disponível em: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2005.6.289>