

Toxicidade do Oxigênio Implicações Clínicas

J. P. Araujo Neto, TSA¹

Araujo Neto J P – Oxygen toxicity. Clinical implications.

The use of high concentrations of oxygen has grown up. In this article are discussed biochemical and structural changes in the lung as well as symptoms and clinics of patients exposed to high levels of oxygen. Prophylactic treatment and limit of safety are presented.

KEY - Words: COMPLICATIONS; OXYGEN: toxicity

O uso de altas concentrações de oxigênio no atendimento de pacientes graves tem se expandido. Durante a exposição hiperbárica a oxigênio puro, surgem alterações rapidamente, com toxicidade do sistema nervoso central, bem como alterações pulmonares que podem levar os pacientes a insuficiência respiratória com progressivo e grave edema pulmonar e hipoxemia paradoxal^{1, 2, 3}.

Altas concentrações de oxigênio têm sido usadas em tratamento de infecções anaeróbias, intoxicação pelo monóxido de carbono, mergulho de profundidade, em aviação e exploração espacial. Prolongado tratamento hiperóxico é comumente usado no paciente com insuficiência respiratória aguda, podendo causar danos aos tecidos, mais relacionado à pressão parcial de oxigênio no sangue do que à concentração, embora essa, associada ao tempo de exposição, seja o principal fator relacionado com a toxicidade. Outras causas, de menor importância, são idade, estado metabólico, nutrição e exposição anterior a agentes oxidantes^{1, 3, 4}.

A concentração exata de oxigênio que causa efeitos tóxicos é difícil de ser estabelecida.

Van De Water não conseguiu identificar altera-

ções anatomopatológicas em pacientes normais expostos a oxigênio a 100% por 6 a 12h. Sackner encontrou redução de movimento ciliar e traqueíte em exposições a 95% de O₂ por 6h. Comroe relatou redução da capacidade vital em pacientes com exposição a atmosfera com oxigênio a 100%, bem como redução da complacência dinâmica e menor capacidade de difusão^{1, 2}.

Uma possível conclusão dos vários estudos é que, embora o aparecimento de traqueíte e redução de movimento ciliar possam surgir, pode-se tolerar, em pacientes normais, exposições a oxigênio a 100%, sem sérios danos pulmonares, por períodos de até 24 a 48h.

Mecanismos bioquímicos da lesão por oxigênio

De acordo com a teoria de radicais livres de toxicidade de oxigênio, a molécula do oxigênio apresenta dois elétrons em sua órbita, que reagindo, produziria compostos intermediários ou radicais livres ou superóxidos que são tóxicos^{5, 6, 7}.

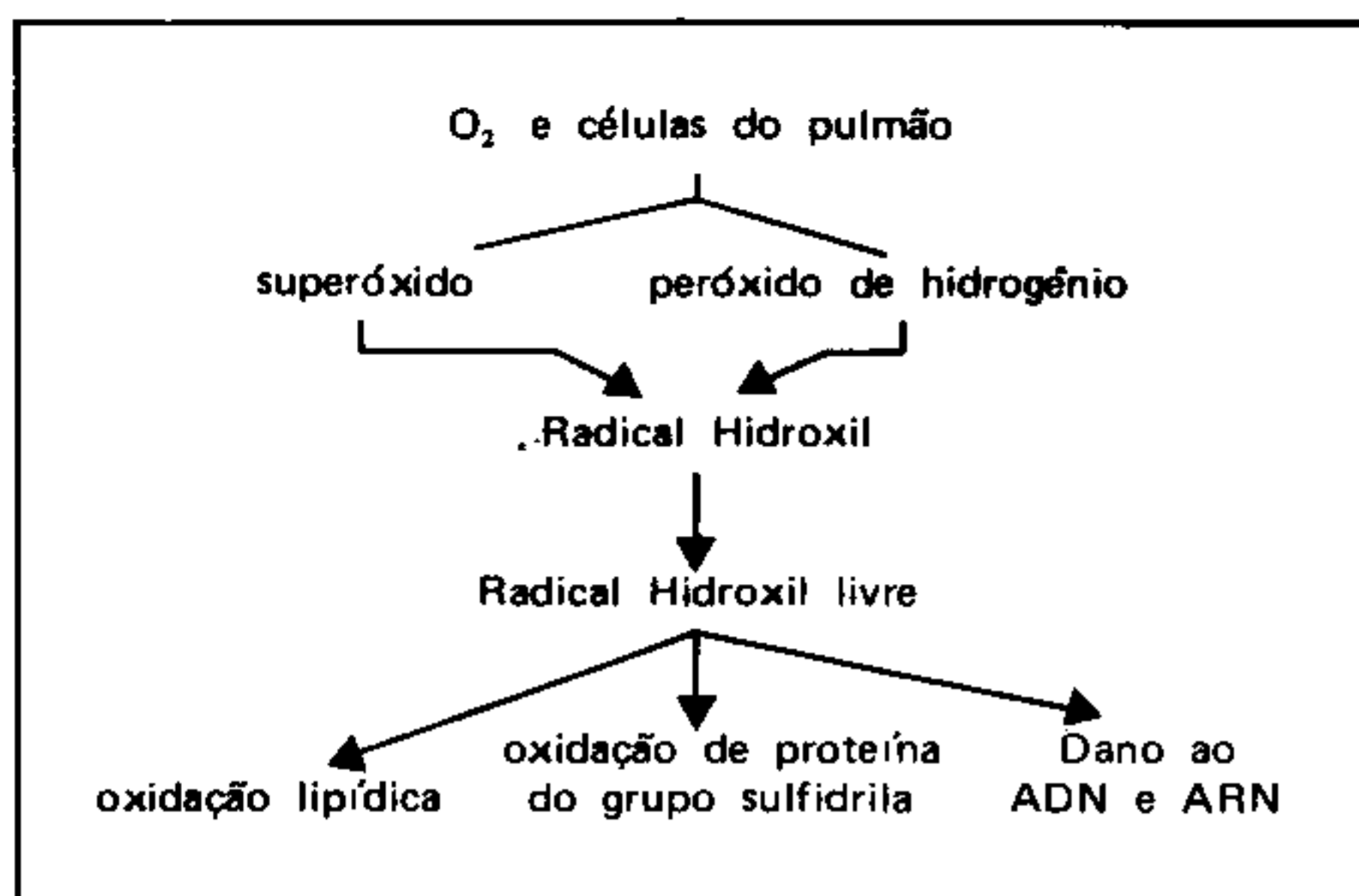
A adição de um elétron ao ânion superóxido produz o peróxido de oxigênio que, por ação de um ânion superóxido, pode formar radical hidroxil livre que é tóxico (Quadro I). O radical superóxido é também produzido por autooxidação de componentes celulares como hemoglobina, tióis, adrenalina e por células fagocíticas como agente bacteriano.

Os vários danos causados por radicais de oxigênio livres incluem a peroxidação lipídica, oxidação de proteínas sulfidríla (que interferem no transporte de oxigênio) e oxidação de ácidos nucléicos impedindo a síntese de ADN e ARN⁸.

¹ Anestesiologista e intensivista do Hospital Andaraí, INAMPS, Rio

Correspondência para Jaime Pinto de Araujo Neto
Rua Kobe 330
22600 - Rio de Janeiro, RJ

Recebido em 22 de junho de 1986
Aceito para publicação em 7 de agosto de 1986
© 1986, Sociedade Brasileira de Anestesiologia



Quadro I

Pode também causar dano à membrana do endotélio do capilar do pulmão causando sua rotura⁹.

Os mecanismos de defesa natural contra o dano do oxigênio incluem a superóxido dismutase, que elimina o radical superóxido; catalases e peroxidases, que eliminam o peróxido de hidrogênio e peróxidos de lipídios e um grupo de agentes antioxidantes, como o glutathion reduzido, alfa-tocoferol (vitamina E) e ascorbato (vitamina C)^{1, 2}.

A relação entre hiperoxia, radicais livres de oxigênio e presença de enzimas protetoras não está bem estabelecida, variando na presença do modelo bacteriano e de seres humanos.

Mecanismos de tolerância à hiperoxia

A tolerância ao oxigênio pode se desenvolver seja às custas de menor produção de radicais superóxidos por supressão parcial da respiração celular durante hiperoxia, seja através de enzimas protetoras ao estímulo inicial oxidante. O aumento da presença de pneumócitos tipo II (mais resistentes a hiperoxia) tem ação protetora¹⁰.

A resposta ao dano pelo oxigênio é também idade-dependente, ocorrendo menos em animais imaturos. Ratos adultos expostos a 100% de oxigênio morrem em 72h de exposição. A indução de atividade enzimática antioxidante está intimamente ligada ao desenvolvimento de tolerância ao oxigênio.

Alterações anatomopatológicas

A lesão ao pulmão por hiperoxia é caracterizada na fase aguda por edema, atelectasia e hemorragia alveolar e uma fase proliferativa de pneumócitos tipo II e deposição de membrana hialina^{1, 3, 11}.

As células endoteliais são as mais precocemente afetadas. O papel de infiltração secundária de

células (como leucócitos) é ainda incerto. A proliferação fibroblástica na fase de recuperação pode levar a fibrose intersticial.

Os macrófagos alveolares são suscetíveis à hiperoxia com alterações no seu metabolismo e na sua motilidade com redução, após 3h de exposição, de 60% dos movimentos. A evolução desfavorável, sob o ponto de vista anatomopatológico, pode ser sumarizado no Quadro II.

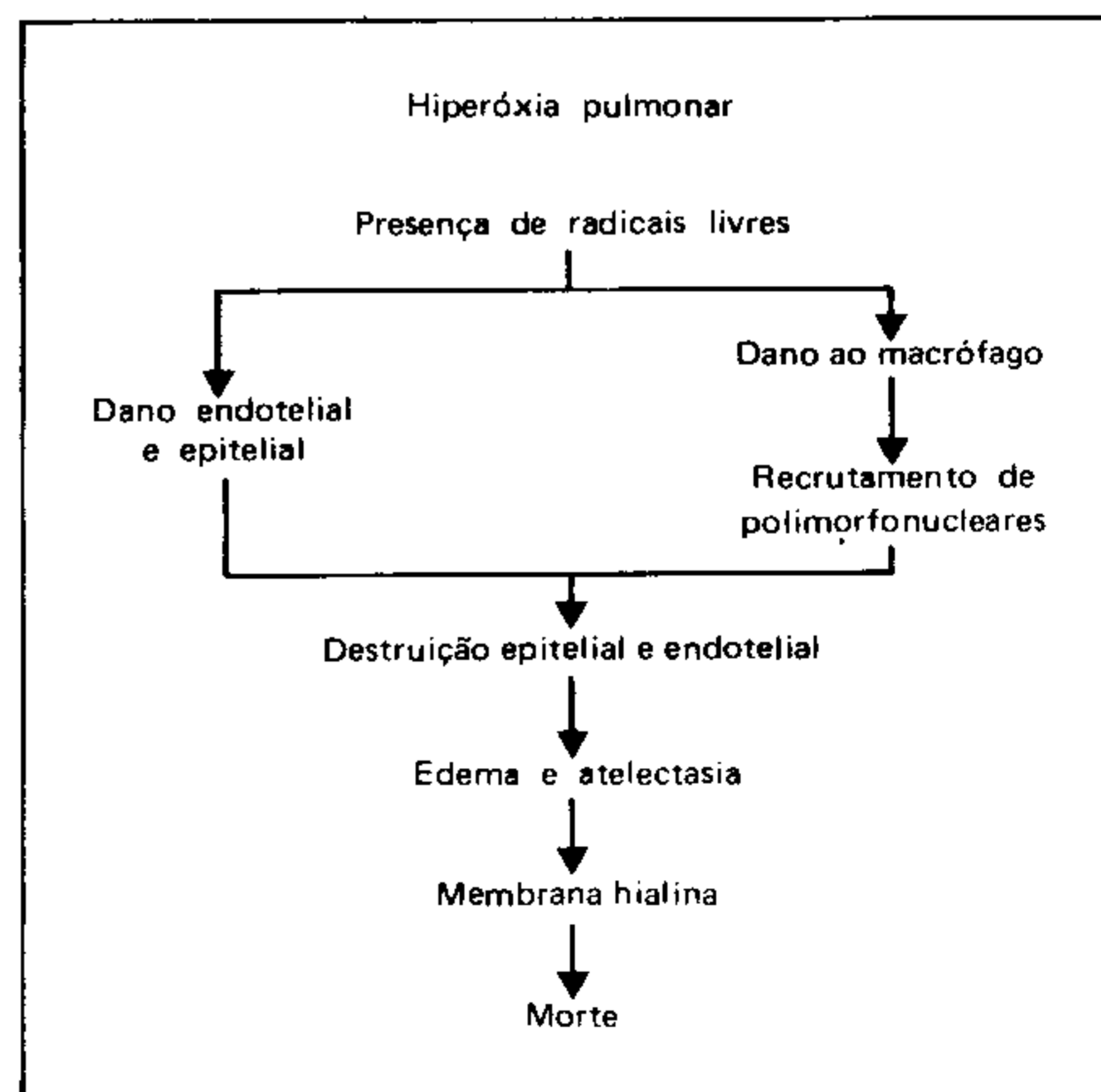
Estudos de microscopia eletrônica em pulmões de coelho mostraram as diferentes e não uniformes alterações em membrana basal após exposição prolongada a oxigênio¹¹.

Efeitos fisiológicos

Voluntários normais, expostos a 100% de oxigênio por um período inicial de 6 h, apresentaram somente traqueobronquite. Persistindo a exposição, houve redução progressiva da capacidade vital relacionada a dor torácica retroesternal. Houve aumento progressivo do edema pulmonar e atelectasia com progressiva redução do surfactante. Na exposição contínua após 30h, houve redução da capacidade da difusão, ocorrendo náuseas, vômitos e até crises convulsivas³.

Alterações químicas e ação de drogas

Existem substâncias que agravam a toxicidade do oxigênio seja aumentando a quantidade de radicais livres tipo peróxidos (como os herbicidas



Quadro II

paraquat e diaquat), ou diminuindo a atividade enzimática (como o dietilditiocarbonato)^{1, 3}.

Outros agentes também têm apresentado relação com piora dos efeitos do oxigênio. A bleomicina, antibiótico usado no tratamento do câncer, aumenta a quantidade de radicais livres.

Existem compostos que protegem o pulmão das ações tóxicas do oxigênio, como a vitamina E em altas doses. Foi tentado o uso de vitamina E em recém-nascidos com síndrome de angústia respiratória visando proteção à displasia pulmonar que pode surgir pela exposição ao oxigênio.

Existem outros fatores que atuam na toxicidade do oxigênio:

a) *Fatores endócrino-metabólicos*

O hipertireoidismo aumenta as reações tóxicas ao oxigênio. Hipotermia e hipofunção hipofisária aumentam a resistência orgânica a hiperoxia^{1, 2}.

b) *Uso de drogas*

Além das drogas que foram citadas acima, várias outras têm ação tóxica aumentando a presença de radicais livres ou alterando processos de fosforilação oxidativa. O uso de dissulfiram, dietilditiocarbamato, aumenta as reações adversas ao oxigênio.

O uso de ascorbato foi descrito como protetor para pulmão^{1, 2}.

c) *Fator dietético*

Dietas pobres em proteínas causam lesão já comprovada em ratos, provavelmente (devidas à perda do precursor da cisteína necessário à síntese do glutatiom).

Deficiência de alfatocoferol, certos metais como cobre e selênio produzem suscetibilidade a oxigênio. Dietas com altas concentrações de ácidos graxos também interferem⁴.

Correlação clínica e sintomatologia

Estudos em voluntários lúcidos mostraram que após exposição a 100% de oxigênio por 6 a 24 h, surgiam discreta dor subesternal, moderada dispnéia e sinais sistêmicos como mal-estar, náuseas e parestesias.

Araujo Neto J P — Toxicidade do oxigênio. Implicações clínicas.

O uso de altas concentrações de oxigênio tem aumentado na medicina moderna. Neste artigo

Fisiologistas espaciais submetidos a exposição a 55% de oxigênio por uma semana apresentaram, como queixa clínica, somente discreta dor subesternal e a atmosferas com 35% de oxigênio, por mais de 30 dias nenhuma seqüela, o que poderia ser considerado limite de segurança.

Temos observado em assistência ventilatória prolongada, que concentrações de 40% a 60% de oxigênio no fluxo inspirado não causam transtornos graves. Pacientes com doença pulmonar preexistentes apresentam maior suscetibilidade ao oxigênio em concentração alta. Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave, apesar de hipoxêmicos, quando expostos a concentração altas, têm depressão respiratória por inibição da resposta ventilatória dos quimiorreceptores periféricos^{13, 15}. Em prematuros, concentrações elevadas de oxigênio em incubadoras podem levar à retinopatia da prematuridade e até à cegueira.

TRATAMENTO

Diminuir a concentração de oxigênio na fração inspirada talvez seja o melhor meio de prevenir toxicidade. O uso de glutation e vitamina E ainda não têm comprovação clínica de sucesso nas lesões da hiperoxemia³.

Em pacientes com síndrome de angústia respiratória do adulto, que muitas vezes necessitam, como parte do tratamento, de frações inspiradas de oxigênio altas, o emprego de pressão positiva expiratória (PEEP ou CPAP) seria benéfico numa tentativa de redução destas concentrações^{13, 15}.

O pré-tratamento com oxigênio ou a elevação gradual das concentrações seriam formas de prevenção dos efeitos tóxicos da substância¹⁴.

Trabalhos recentes, em ratos, mostraram aumento da tolerância à hiperoxia quando expostos a ozônio por um período de sete dias¹⁴.

A administração de drogas que estimulem a formação de enzimas protetoras parece ser o melhor caminho para tratamento da toxicidade do oxigênio. Endotoxina de *Escherichia coli* e dietilditiocarbamato são drogas que vêm sendo empregadas em animais com este objetivo.

Araujo Neto J P — Toxicidad del oxígeno.

El uso de altas concentraciones de oxígeno ha sido desarrollado en la medicina moderna. En este trabajo son discutidas las trocas bioquí-

são discutidas as alterações bioquímicas, anatomopatológicas bem como os efeitos fisiológicos, os principais sinais clínicos e sintomas da exposição a altas frações inspiradas de oxigênio. O tratamento profilático e o limite de segurança do uso de oxigênio são apresentados.

micas e patológicas e también los efectos de altos niveles de oxígeno. Tratamiento profilático e limite de seguridad son presentados.

Unitermos: COMPLICAÇÕES; OXIGÊNIO: toxicidade

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Deneke S M – Oxygen toxicity of the lung: an update. *Br J Anaesth* 1982; 54: 737.
2. Deneke S M – Normobaric oxygen toxicity of the lung. *New Engl J Med* 1980; 303: 76.
3. Jenkinson S T – Pulmonary. Oxygen toxicity, Saunders Company, Philadelphia, Clinics in Chest 1982; 109.
4. Frank K – Undernutrition in new born rats compromises their tolerance to prolonged hiperoxia. *Am Rev Resp Dis* 1981; 123: 156.
5. Crapo J D, Barry. Structural and biochemical changes in rat lungs occurring during exposures to lethal and adaptive doses of oxygen. *Am Rev Resp Diseases* 1980; 122: 123-43.
6. Fanburg B L – Normobaric. Oxygen toxicity of the lung. *New Engl J Med* 1980; 303: 76.
7. Winter P M – The toxicity of oxygen. *Anesthesiology* 1972; 37: 210.
8. Egan D – Fundamentals of inhalation therapy. Philadelphia. C V Mosby Co, 1969.
9. Medina A – Questões fundamentais de terapia intensiva. Rio de Janeiro. Editora Interamericana 1980.
10. The Lyn, Parra S – Repair of oxygen induced lung injury in adult rats. *Am Rev Resp Dis* 1984; 128: 174-181.
11. Nickerson P – Ultrastructural study of alveolar permeability to cytochrome in the rabbit lung. *Am J Pathol* 1981; 102: 1-9.
12. Galton U A – Role of thyroid gland in oxygen toxicity 1978. *Am J Physiol* 1978; 235(E): 628.
13. Norwood S – Ventilatory support in patient with A. RDS *Surg Clin N America*, vol. 65, 895.
14. Jackson R – Ozone-induced. Tolerance to hyperoxia in rats. *Am Resp Disease* 1984; 128: 425-429.
15. Rippe J – Intensive care medicine, Boston Ed. Little Brown and Co 1985; 482.