

**“ATUALIZAÇÃO”**

**EFEITOS PULMONARES DO OXIGÊNIO (\*)**

**DR. JOSÉ DO PATROCÍNIO CAMPOS (\*\*)**

**DR. ZAIRO E. G. VIEIRA, E.A. (\*\*\*)**

AP 2102

*Ao lado de conceitos clássicos procuramos resumir conclusões de trabalhos mais recentes sobre alterações pulmonares atribuídas à ação tóxica do oxigênio. Analisamos inicialmente os aspectos históricos, seguindo-se uma revisão de estudos experimentais, visando principalmente alterações histológicas relacionadas com os diversos regimes de concentração, de pressão parcial e de tempo de exposição do oxigênio. Abordamos, também, os possíveis mecanismos de toxicidade e a interação de fatores fisiológicos, bioquímicos e farmacológicos que repercutem na intensidade das manifestações tóxicas. Finalmente, procuramos sintetizar algumas conclusões que tenham interesse e aplicação do ponto de vista clínico.*

**HISTÓRICO**

Priestley (1775) e Scheele (1777), considerados os descobridores do oxigênio, já relatavam a possibilidade de toxicidade deste gás para os seres vivos <sup>(1)</sup>. Lavoisier (1783) descreveu “estados mórbidos” de animais tanto em ambientes com falta, quanto em ambientes com excesso de oxigênio, ressaltando a gravidade da primeira condição <sup>(1)</sup>. Paul Bert (1878) pode comprovar, através de experimentos em pássaros, a ação neurotóxica da oxigenação hiperbárica traduzida por manifestações convulsivas <sup>(1)</sup>. Utilizando misturas de oxigênio e monóxido de carbono, Bert concluiu que aqueles

(\*) Departamento de Medicina Complementar (Divisão de Anestesiologia) da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, Brasília, D.F.

(\*\*) Trabalho Final do Curso de Especialização em Anestesiologia. Atualmente médico anesthesiologista do Hospital dos Servidores da União e da Fundação Hospitalar do Distrito Federal, Brasília, DF.

(\*\*\*) Professor titular (Anestesiologia) da Universidade de Brasília.

efeitos da oxigenação hiperbárica não eram determinados propriamente pelo aumento do conteúdo sanguíneo de  $O_2$ , parecendo depender do aumento da pressão parcial do gás no sangue arterial, que por sua vez é dependente da fração de  $O_2$  dissolvida no plasma. J. Lorrain Smith (1899) <sup>(2)</sup> através de estudos em camundongos, utilizando oxigênio a pressões variando entre 0,4 a 4,5 atmosferas, descreveu importantes alterações pulmonares. Os animais apresentavam quadro progressivo de insuficiência respiratória, evoluindo invariavelmente para a morte. Ao exame macroscópico, os pulmões mostravam-se extremamente congestionados com grandes áreas de consolidação e submergiam na solução de fixação. Microscopicamente observava-se grande congestão vascular e exudato alveolar de aparência granular sem infiltrado leucocitário.

Por volta de 1920, iniciou-se o emprego do oxigênio para fins terapêuticos. Entretanto, somente nas últimas décadas aprimoramentos técnicos permitiram seu uso em maior escala. A administração de oxigênio em regime normobárico, utilizando concentrações superiores à concentração atmosférica, encontra aplicação em diversas situações. A importância da ação tóxica do oxigênio nestas condições tem sido estudada extensivamente.

Apesar das limitações óbvias dos estudos no homem, Becker, Freysand e Clamann (1939) puderam relatar náuseas, vômitos e significativa diminuição na capacidade vital de indivíduos expostos a pressão parcial de oxigênio de 730 mmHg pelo período de 65 horas <sup>(2)</sup>. Outros estudos, utilizando voluntários humanos em regimes normobáricos ou hipobáricos, puderam descrever alterações de diversos parâmetros respiratórios. Contudo, além das variações individuais de sensibilidade à ação tóxica, diferentes métodos experimentais eram empregados, acarretando resultados conflitantes entre diferentes autores e gerando dúvidas quanto a real importância da toxicidade pulmonar do oxigênio normobárico para o homem.

Trabalhos de Dolezal (1962) <sup>(2)</sup> contribuíram em parte, para esclarecer pontos de dúvidas. Estudando voluntários humanos expostos a altas pressões parciais de oxigênio normobáricas por períodos prolongados, cerca de 110 horas registrou importantes alterações de parâmetros respiratórios como capacidade vital, frequência respiratória, volume minuto respiratório, pH e  $PaO_2$ .

## EFEITOS EM ANIMAIS

No estudo da toxicidade do oxigênio para os pulmões, alguns trabalhos foram propostos no sentido de averiguar possíveis interações entre oxigênio e métodos de ventilação artificial. Assim, pensava-se que tanto a respiração com pressão positiva intermitente (RPPI), quanto concentrações elevadas de oxigênio pudessem ser determinantes de diminuição da substância tensoativa pulmonar, designada como surfactante. Lee et al (3), utilizando RPPI em cães, não observaram alterações do surfactante pulmonar, quando empregavam volumes correntes normais de ar atmosférico. Estudos em carneiros de Delemos (4) chegaram a resultados similares aos relatados por Lee. Através de hiperventilação de cobaias com RPPI, Forrest (5), verificou diminuição da superfície alveolar, empregando técnicas morfométricas. Achados semelhantes já haviam sido descritos por Greenfield (6) e McClenahan (7).

Aspectos de histopatologia pulmonar relacionados com efeitos tóxicos do oxigênio têm sido detalhados graças a métodos que se valem de modernos processos de microscopia, principalmente da microscopia eletrônica. Kistler et col. (8) submetendo ratos a concentração de 99% de oxigênio normobárico durante 48 horas, puderam surpreender alterações em nível de endotélio capilar pulmonar, com edema de interstício e conseqüente espessamento intersticial, além de ligeiro infiltrado celular; enquanto que alterações de epitélio alveolar não foram observadas. Após 72 horas de exposição observaram maior espessamento do espaço intersticial, extensa destruição dos capilares e acentuada infiltração celular; cerca de 65% dos alvéolos se apresentavam com exudato. Considerável edema envolvia ambas as camadas capilares e alveolares. Estas alterações, começando pelo endotélio, para em seguida envolver o epitélio alveolar, também foram observadas em primatas (9), com algumas diferenças, sugerindo possível participação de fator humoral na sua gênese.

Kaplan, Kapanci e col. (10), usando metodologia semelhante à empregada por Kistler, observaram efeitos do oxigênio em pulmões de primata. Expuseram macacos (macaca mullata) a concentrações entre 90% e 100% de oxigênio à pressão de 750 mmHg durante 12 dias. Aproximadamente 50% dos animais morreram por volta do sétimo dia, desenvolvendo progressiva insuficiência respiratória, enquanto os demais sobreviveram, como que se adaptando às condições de hiperoxia. Curiosamente, a volta do grupo sobrevivente às condições de normoxia devia se processar com diminuição:

gradual da  $PIO_2$  a que estavam expostos, porque a volta brusca àquelas condições determinavam aparecimento de manifestações hipoxêmicas.

Nos trabalhos de Kaplan e Kapaneci foram examinados pulmões de animais submetidos às condições experimentais pelos períodos de dois dias, quatro dias, sete dias e doze dias. O primeiro grupo mostrava leve acometimento edematoso de endotélio capilar e interstício. Pulmões de animais do segundo grupo apresentavam aumento na espessura da "barreira" alveolo-capilar às custas de edema endotelial e intersticial, além de importante destruição nas células alveolares do tipo I (pneumócitos membranosos). O terceiro grupo exibia espessamento edematoso da barreira alveolo-capilar mais acentuado do que o grupo anterior, evidenciando, além de destruição quase que completa dos pneumócitos membranosos hiperplasia de células alveolares do tipo II (pneumócitos granulosa) e edema intersticial com infiltrado celular de leucócitos e fibroblastos. Pulmões de animais expostos por doze dias apresentavam espessamento ainda maior da barreira alveolo-capilar, grande proliferação de pneumócitos granulosa com acentuada diminuição dos espaços alveolares. Animais do terceiro e quarto grupo, quando readaptados a condição de normoxia e posteriormente sacrificados, mostravam tendência à normalização histológica dos pulmões.

As alterações histológicas pulmonares, devidas ao oxigênio, guardam semelhança com aquelas descritas para a síndrome da membrana hialina (10,11,12,13). Na vigência de concentrações tóxicas de oxigênio, algumas espécies são particularmente susceptíveis de desenvolver membrana hialina; cobaios e coelhos manifestam esta susceptibilidade em grau mais acentuado quando comparados aos ratos (35).

Estudos em cães (50) não descrevem alterações de parâmetros respiratórios com inalação de 40% de  $O_2$  a 1 atm. Entretanto, cães que respiraram 100% de oxigênio a 2 atm. desenvolveram distúrbio progressivo de ritmo respiratório, apresentando apnéia e morte entre 16 e 21 horas. Alterações na diferença alveolo-arterial de oxigênio (A-a  $DO_2$ ) só foram verificadas pouco antes da apnéia. As diferenças macro e microscópicas pulmonares eram mínimas em relação ao primeiro grupo. Empregando 66% de  $O_2$  a 3 atm. com 33% de nitrogênio verificou-se uma tendência para melhoria do ritmo respiratório e prolongamento do tempo de sobrevivência, permanecendo discretas alterações microscópicas pulmonares.

Algumas modificações de estruturas intracelulares têm sido atribuídas ao oxigênio ministrado em concentrações elevadas. Alterações em mitocôndrias de células epiteliais

alveolares são tanto mais intensas quanto maior o tempo de exposição a concentrações tóxicas (<sup>13,14</sup>). Ratos com tolerância aumentada a ação tóxica do oxigênio, mostram maior número de estruturas lamelares nas células alveolares do tipo II, sendo que estas células se apresentam mais sensíveis ao oxigênio do que as células alveolares do tipo I e as células endoteliais (<sup>14</sup>). Northway et al (<sup>15</sup>), expondo cobaios recém-nascidos a concentrações de oxigênio variando entre 96% e 100% verificaram diminuição na quantidade total de ácido desoxiribonucleico (DNA) e no peso dos pulmões, em comparação com cobaios recém-nascidos expostos ao ar atmosférico. Ao que parece, esta inibição no crescimento dos pulmões estaria relacionada com inibição na síntese de DNA, necessária à multiplicação celular.

#### EFEITOS NO HOMEM

No homem, o que se tem descrito da ação tóxica pulmonar do oxigênio resulta na maioria de trabalhos de revisões retrospectivas de casos, quase sempre de avaliação limitada e, as vezes, com resultados de validade duvidosa. Muitas vezes, tais revisões envolvem pacientes em uso de oxigênio por patologias pulmonares importantes, o que dificulta as interpretações dos achados histopatológicos, no que se refere à participação do oxigênio como causa principal.

Fuson et al (<sup>16</sup>) relatam o caso de uma jovem portadora de grave infecção pélvica que foi submetida a oxigenação hiperbárica, apresentando em seguida um quadro de insuficiência respiratória, rotulado como decorrente de intoxicação grave pelo oxigênio. Entretanto, dúvidas foram levantadas quanto a real causa do aparecimento de insuficiência respiratória, tendo em vista que a paciente apresentou quadros de septicemia, edema pulmonar iatrogênico e crises convulsivas na vigência da oxigenioterapia hiperbárica.

Procurando estudar indivíduos portadores de síndromes musculares em ventilação artificial, Hyde e Rawson (<sup>17</sup>) acompanharam cinco pacientes que receberam oxigênio na concentração de 83% por tempo prolongado. Um dos pacientes veio a falecer no quinto dia de tratamento, mostrando ao exame microscópico dos pulmões aumento de células alveolares e proliferação de fibroblastos. Entretanto, tal paciente, além da miastenia, era também portador de enfisema pulmonar. Os demais pacientes que sobreviveram apresentaram alteração radiológica pulmonar traduzida por infiltrado denso difuso, além de aumento na diferença alvéolo-arterial de oxigênio.

gênio; estas alterações desapareciam quando a concentração de oxigênio era diminuída para valores inferiores a 50%.

Nash et al (18) puderam distinguir duas etapas nas alterações histológicas pulmonares em casos de pacientes em ventilação artificial com altas concentrações de oxigênio. Descreveram uma fase inicial exudativa, compreendendo congestão, edema alveolar, hemorragia intraalveolar, membrana hialina, e uma fase proliferativa mais tardia, representada por edema alveolar e septal, hiperplasia de células alveolares e proliferação fibroblástica.

Pacientes portadores de lesões cerebrais graves e irreversíveis foram estudados por Barber et al (19) através de investigação prospectiva. Estudaram 10 pacientes subdivididos em dois grupos, sendo um grupo ventilado com ar atmosférico e outro ventilado com oxigênio a 100%. Entretanto, ao exame dos pulmões, os achados histopatológicos não mostravam diferenças importantes de um grupo para o outro, sendo encontradas alterações semelhantes àquelas classicamente descritas por Lorrain Smith. Contudo, observou-se uma diferença alvéolo-arterial de oxigênio aumentada no grupo ao qual foi ministrado oxigênio, após o segundo dia de ventilação. Neste trabalho, entretanto, Barber empregou métodos de avaliação de precisão inferior aqueles utilizados por Kaplan e Kapanzi (9) quando estudaram primatas.

Van de Water (45) estudando indivíduos normais, inalando 100% de oxigênio a 1 atm. por períodos de 6 a 12 horas, não verificou alterações significativas no gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, no "shunt" fisiológico, na pressão da artéria pulmonar, na resistência pulmonar, no débito cardíaco ou no volume extravascular de água nos pulmões.

Analisando pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, Singer (46) estudou um grupo de 18 pacientes recebendo oxigênio puro pelo período máximo de 48 horas, ao lado de outro grupo de 20 pacientes recebendo pelo mesmo período, oxigênio cuja concentração não ultrapassou a 42%. Este autor não observou diferenças significativas de um grupo para o outro, analisando "shunt" intrapulmonar, compliância total e a relação VD/VT.

Seis pacientes, recebendo oxigênio entre 60% e 100% por períodos entre 14 horas e 13 dias, foram estudados por Kapanzi et al (49). Puderam observar importante aumento da barreira alvéolo-capilar, devido principalmente a edema intersticial, sendo menos proeminente a hiperplasia de epitélio alveolar. Verificou-se também diminuição na superfície alveolar e capilar com evidências de danos mais graves ao nível de célula endotelial. Pacientes em uso de oxigênio por mais

de 3 dias, apresentavam diminuição significativa na capacidade de difusão da barreira alvéolo-capilar (49).

#### ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS QUE INTERFEREM COM A TOXICIDADE DO OXIGÊNIO

Os trabalhos de Bert em pássaros (2) chamaram a atenção para a importância do aumento da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial ( $PaO_2$ ) e o aparecimento de manifestações tóxicas. Obviamente também são de grande importância os fatores que determinam aumento da  $PaO_2$  acima de valores fisiológicas, como condições hiperbáricas de oxigenação, concentrações altas de oxigênio normobárico, ou mesmo, concentrações altas de oxigênio em condições hipobáricas.

São descritas como complicações possíveis da oxigenioterapia: o colapso de áreas pulmonares pela rápida absorção do oxigênio em altas concentrações, a possível inibição na produção da substância surfactante, a ação depressora miocárdica do oxigênio e a inibição da atividade mucociliar da árvore respiratória. Pensou-se a princípio que tais efeitos tivessem uma relação causal com as lesões pulmonares atribuídas à ação tóxica do oxigênio, havendo atualmente poucas evidências que confirmam tal ponto de vista (2).

Utilizando um mesmo cão, Penrod (36), através de cânulas de dupla luz, fazia ventilação com oxigênio hiperbárico (5 atms) em um pulmão, ventilando o outro pulmão com gás inerte. Estudos histológicos mostraram apenas para o primeiro pulmão sinais compatíveis com intoxicação grave pelo oxigênio, sugerindo participação importante da pressão parcial de  $O_2$  alveolar ( $PAO_2$ ).

Trabalhos de Thomas et al. (2), em cães, com aumento da diferença alvéolo-arterial de oxigênio através de "shunts" veno-arteriais artificiais e com aumento da circulação colateral brônquica unilateralmente através de ligadura de uma das artérias pulmonares, vieram reforçar a importância da circulação brônquica e da  $PaO_2$ . Animais com circulação colateral brônquica aumentada em um dos pulmões e circulação brônquica normal no outro, apresentavam no primeiro pulmão evidências histológicas de maior acometimento tóxico pelo oxigênio. Maior tolerância à ação tóxica era observada nas situações em que se conseguia aumento da diferença alvéolo-arterial de oxigênio ( $DO_2A-a$ ) através de "shunts" venoarteriais. Contudo, tal efeito protetor do au-

mento de  $DO_2A$ -a nem sempre pôde ser confirmado em outros estudos.

Mantendo aumentada a  $DO_2A$ -a e variando a pressão atmosférica, experimentos de Miller (20) e Ashbaugh (21), em cães, só puderam confirmar o efeito protetor do aumento da  $DO_2A$ -a em condições hiperbáricas de hiperoxia, não sendo possível as mesmas conclusões em condições normobáricas ou hipobáricas.

Submetendo ratos à hipoxia por altitude pelo período de oito dias, Brauer et al (22) verificaram que estes animais, em termos de tempo de sobrevivência, eram mais resistentes à hiperoxia hiperbárica do que ratos não aclimatados a grandes altitudes. Tal resistência durava cerca de 30 dias depois de retornados ao nível do mar e não pareceu ter relação com a policitemia desenvolvida pelos animais em estudo, pois esta última durava apenas 11 dias após o retorno às condições normais.

Em certos animais, a prévia administração intermitente de oxigênio puro ou a administração contínua de oxigênio na concentração de 10% tornam os mesmos mais resistentes aos danos pulmonares quando expostos a condições tóxicas de oxigenação (53).

Certas alterações neuro-endócrinas interferem com a sensibilidade pulmonar aos efeitos tóxicos do oxigênio, principalmente em condições hiperbáricas. Situações que determinam aumento do metabolismo basal e conseqüente aumento no consumo de oxigênio, podem determinar maior sensibilidade (37). Animais homeotermos são mais sensíveis do que os heterotermos (2). Situações que deprimem o metabolismo celular, como anestesia e hipotermia são acompanhadas de aumento na tolerância aos efeitos tóxicos pulmonares do oxigênio. (38,39,47). Animais em hiperoxigenação hiperbárica ou normobárica desenvolvem lesões pulmonares mais rapidamente quando recebem infusões de corticosteróides ou de tiroxina (2,40,41,42,43). A hipofisectomia, ao que parece suprimindo a produção de TSH e ACTH, confere resistência contra a toxicidade do oxigênio por seus reflexos nas funções tireoideana e adrenocortical (2,40,41). Este aumento de resistência também é verificado quando se bloqueia farmacologicamente as catecolaminas, ou quando se remove a parte medular das suprarenais em condições de oxigenação hiperbárica (35). Em ratos, os efeitos tóxicos pulmonares do oxigênio a 1 atm. se manifestam mais rapidamente quando se faz infusões de nor-adrenalina (44).

MECANISMOS DE TOXICIDADE: ASPECTOS BIOQUÍMICOS  
E FARMACOLÓGICOS

Investigações "in vitro" de preparações de tecidos e estudos bioquímicos de sistemas enzimáticos têm sido levados a efeito no sentido de esclarecer detalhes da ação tóxica do oxigênio, apesar das dificuldades de extrapolação dos resultados para organismos intactos. A atividade enzimática pode ser inibida por regimes de oxigenação excessiva, salientando-se este efeito com relação a enzimas que tenham radical SH (sulfidril) acarretando alterações em várias etapas metabólicas (1,2). Assim, na vigência de concentrações elevadas de oxigênio, certas etapas enzimáticas do ciclo de Krebs estão retardadas. Da mesma forma, enzimas envolvidas na glicólise e na fosforilação oxidativa podem ter sua função catalizadora inibida naquelas condições (1,2).

Na tentativa de explicar os mecanismos de toxicidade do oxigênio, Gerschman (23) em sua teoria salienta a importância dos chamados radicais livres e ions ( $\text{HO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{OH}^\cdot$ ,  $\text{HO}_2^-$ ,  $\text{O}_2^-$ ) formados quando da redução do oxigênio pelo hidrogênio na formação da água, capazes pela grande reatividade química de alterar compostos celulares. Apesar das dificuldades técnicas para análise destes radicais intermediários, sabe-se com certeza da existência dos mesmos nos organismos, podendo seu teor ser aumentado por certas enzimas, por exemplo, pela xantina oxidase (24). Altas pressões parciais do oxigênio aumentariam também a formação daqueles radicais. Os danos celulares que se obtém com raios X se fazem em grande parte pela liberação de radicais livres através daquele tipo de radiação. (23,25).

São também descritas interferências ao nível de membrana celular determinadas pelo oxigênio em concentrações tóxicas, refletindo principalmente distúrbios da permeabilidade, resultantes da oxidação de enzimas com radicais SH e da peroxidação de lipídios. Desta forma, por exemplo, a condução do impulso nervoso pode estar dificultada na presença de altas pressões parciais de oxigênio (1).

Vale salientar aspectos interessantes relacionados com o possível papel protetor de certas substâncias e agravantes de outras. A hemoglobina, por exemplo, permite que grande quantidade de oxigênio seja levada aos tecidos em regimes relativamente baixos de pressão parcial sanguínea do gás (1). Algumas enzimas anti-oxidantes, por exemplo glutathione peroxidase e superóxido-desmutase (26,27) dificultam a liberação dos radicais livres. A vitamina E diminui a peroxidação dos lipídios (28,29). A interação do nitrogênio e outros gases

inertes com oxigênio tem sido estudada, havendo evidências de sinergismo para os efeitos tóxicos pulmonares quando se utiliza gases inertes em altas pressões parciais (29). Estudos em camundongos expostos a situações tóxicas de oxigenação, demonstram que o dissulfiran (DSF), bem como seus produtos de degradação dietil-ditiocarbamato (DDTC) e DDTC-metil-ester (DDTC-Me), conferem importante proteção contra as lesões pulmonares creditadas ao oxigênio (30). Camundongos com gangrena gasosa submetidos a períodos de oxigenação hiperbárica, exibem diminuição de mortalidade quando são previamente tratados com succinato (31). Drogas que elevam os níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro conferem proteção contra manifestações neurotóxicas do oxigênio (32).

Ratos sensíveis aos efeitos tóxicos do oxigênio exibem invariavelmente aumento na atividade da enzima relacionada com o metabolismo do triptofano-pirrolase. Animais resistentes ao O<sub>2</sub>, com aquela atividade enzimática normal, tornam-se sensíveis e aumentam a referida atividade enzimática, quando recebem infusões de hidrocortisona. Da mesma forma, a adrenalectomia determina resistência ao O<sub>2</sub> em animais, observando-se também diminuição na atividade da triptofano-pirrolase (48).

Camundongos com deficiência de vitamina E apresentam elevação na produção de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em situações de hiperoxia (33). Paraquat<sup>(R)</sup> (cloreto de 1,1 dimetil - 4,4' bipyridilium), potente herbicida, pode por si só acarretar sérios efeitos tóxicos pulmonares que são agravados na presença de concentrações elevadas de oxigênio. Em pacientes envenenados com tal herbicida, aconselha-se cautela no emprego da oxigenioterapia, cuidando em evitar elevações desnecessárias da PaO<sub>2</sub> (34).

#### ALGUNS ASPECTOS DE INTERESSE PRÁTICO

Certas condições hipoxêmicas requerem para seu tratamento o emprego do oxigênio em concentrações e tempo de utilização variáveis. Na totalidade das vezes, o oxigênio é ministrado em condições atmosféricas de pressão sendo poucas as situações em que pressões superiores a 1 atm. se fazem necessárias. Não é raro se ver empregar oxigênio em altas concentrações desnecessariamente, às vezes por longos períodos, principalmente em pacientes submetidos a ventilação artificial prolongada. É necessário que se conheçam os fundamentos fisiológicos da oxigenação e que se tenha em mente os reais perigos da hiperoxia para que o uso terapêutico do oxigênio seja uma arma plenamente eficaz.

As lesões pulmonares no homem conseqüentes a toxicidade do oxigênio a 1 atm. têm tradução clínica, laboratorial e radiológica relativamente escassa. Indivíduos respirando oxigênio puro podem apresentar dores torácicas e tosse seca após 4 a 12 horas de inalação do gás. O tempo de aparecimento destas manifestações está na dependência direta da pressão parcial inspirada. Após 24 horas de inalação de 100% de oxigênio à pressão atmosférica observa-se diminuição entre 10% a 15% na capacidade vital, redução na capacidade de difusão e na compliância dinâmica. Ao lado destas alterações os danos pulmonares podem vir acompanhados de crescente dificuldade de oxigenação do sangue arterial (aumento da  $DO_2A-a$ ) e de quadro radiológico traduzido por infiltrado pulmonar denso difuso (17,49,52).

É necessário ter-se em mente algumas informações que devem ser levadas em conta quando se ministra oxigênio. De um modo geral, mamíferos normais toleram satisfatoriamente  $PaO_2$  variando entre 120 mmHg e 380 mmHg, sem manifestação importante de toxicidade. As manifestações tóxicas são freqüentes com valores de  $PaO_2$  superiores a 450 mmHg (51). Em indivíduos voluntários, o emprego de oxigênio em condições hipobáricas, entre 0,4 e 0,5 atms., mesmo por período prolongado não tem repercussões tóxicas. Não se observa evidência de toxicidade em pacientes que recebem oxigênio puro pelo período de 24 hs. Também não há evidência de que pacientes com doenças pulmonares prévias sejam mais sensíveis aos efeitos tóxicos do oxigênio (2). Aconselha-se em pacientes com débito cardíaco normal, procurar manter a  $PaO_2$  entre 70 mmHg e 100 mmHg (51). Situações patológicas

que determinam grande aumento de "shunt" ( $\frac{Q_s}{Q_t} > 0,4$ )

não apresentam melhora da oxigenação arterial com a simples elevação da  $FIO_2$ , sendo evidentemente necessárias medidas que visem baixar aquele quociente de "shunt" (2). Ao se elevar a concentração alveolar de oxigênio não se deve negligenciar a possível participação de taxas elevadas de  $PAO_2$  como fator importante na gênese de danos tóxicos pulmonares (36). Entretanto, se a maior oferta de oxigênio está indicada por ameaças hipoxêmicas iminentes ela é obviamente obrigatória e inadiável. Não se justificam escrúpulos de complicações tóxicas face a administração de quantidades de oxigênio necessárias para prevenir os graves riscos da hipoxia.

A suplementação de oxigênio a pacientes por períodos superiores a 24 horas deve ser orientada por controle de gaso-

metria arterial, ministrando concentrações de O<sub>2</sub> suficientes para manter a PaO<sub>2</sub> em níveis fisiológicos aceitáveis. Certos aparelhos de ventilação artificial, largamente empregados em unidades respiratórias, que têm controles para ministrar misturas de oxigênio, por exemplo Bird e Bennett, e que teoricamente deveriam oferecer concentrações de O<sub>2</sub> por volta de 40%, freqüentemente podem atingir porcentagem de concentração de oxigênio de 70% ou mais. Existem atualmente analisadores de concentração de oxigênio de manuseio fácil e que podem se constituir em valiosos guias no controle das misturas inspiradas. Muitos dos fatores bioquímicos, endócrinos e farmacológicos, que interferem com a resposta a ação tóxica do oxigênio, embora ainda insuficientemente estudados em seus vários aspectos, são de importância potencial na evolução de condutas preventivas e terapêuticas relacionadas com situações em que a toxicidade pulmonar do oxigênio possa se manifestar.

### SUMMARY

#### THE PULMONARY EFFECTS OF OXYGEN

Besides the classical concepts of the pulmonary effects of oxygen, newer studies on the toxic activity of oxygen were reviewed. Historical, experimental and histological studies of the lungs exposed to variable concentrations of oxygen for varying length of time were reviewed. The possible mechanisms of the toxic action and the interactions with other physiological, pharmacological or biochemical factors on the intensity of toxic activity were studied. Some practical aspects of these factors on oxygen therapy are stressed.

### REFERÊNCIAS

1. Gilbert D L — Oxygen and life. *Anesthesiology* 37:100-111, 1972.
2. Winter P M, Smith G — The toxicity of oxygen. *Anesthesiology* 37:210-241, 1972.
3. Lee C J, Lyons J H, Konisberg S et al — Effects of spontaneous and positive pressure breathing of ambient air pure oxygen at one atmosphere pressure on pulmonary surface characteristics. *J Thorac Cardiovasc Surg* 53:759-769, 1967.
4. De Lemos R, Wolfsdorf J, Nachman R et al — Lung injury from oxygen in lambs: The role of artificial ventilation. *Anesthesiology* 30:609-618, 1969.
5. Forrets J B — The effect of Hyperventilation on the size and shape of alveoli *Br J Anaesth* 42:810-817, 1970.
6. Greenfield L J, Ebert P A, Benson D W — Effects of positive pressure ventilation on surface tension properties of lung extracts. *Anesthesiology* 25:312-316, 1964.
7. Mc Clenaham T E, Urtnowski A — Effect of ventilation of surfactant and its turnover rate. *J Appl Physiol* 23:215-220, 1967.

8. Kistler G S, Caldwell P R B, Weibel E R — Development of fine structural damage to alveolar and capillary lining cells in oxygen — poisoned rat lungs. *J Cell Biol* 32:605-628, 1967.
9. Kapanci Y, Weibel E R, Kaplan H P et al — Pathogenesis and reversibility of the pulmonary lesions of oxygen toxicity in monkeys:  
I — Clinical and light microscopic studies *Lab Invest.* 20:49-100, 1969.  
II — Ultrastructural and morphometric studies *Lab Invest.* 20:101-118, 1969.
10. Bruns P H, Shields I V — High O<sub>2</sub> and hyaline membranes. *Am J Obstret Gynecol* 67:1224-1236, 1954.
11. Berfenstem R, Elund T, Zettergrent L — Hyaline membrane disease. *Acta Paediatrica* 47:82-100, 1958.
12. Cedergren B, Gyllensten L, Wersall J — Pulmonary damage caused by oxygen poisoning: Electron microscopic study in mice. *Acta Paediatr Scand* 48:477-494, 1959.
13. Adamson L Y R, Bowden D H, Wyatt J P — Oxygen poisoning in mice. Ultrastructural and surfactant studies during exposure and recovery. *Arch Pathol* 90:463-472, 1970.
14. Yamamoto E, Wittner M, Rosenbaum R M — Resistance and susceptibility to oxygen toxicity by cell type of gas-blood barrier of the rat lung. *Am J Pathol* 59:409-436, 1970.
15. Northway W H, Petriceks R, Shahinian L — Oxygen inhibition of lung DNA in newborn mice — *Pediatrics* 50:67-72, 1972.
16. Fuson R L, Saltzman H A, Smith W W et al — Clinical hyperbaric oxygenation with severe oxygen toxicity. Report of a case. *N Engl J Med* 273:415-419, 1965.
17. Hyde R W, Rawson A J — Unintentional iatrogenic oxygen pneumonitis-response to therapy. *Ann Intern Med* 71:517-531, 1969.
18. Nash G, Blennerhassett J B, Pontoppidan H — Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *New Engl J Med* 276:368-374, 1967.
19. Barker R E, Lee J, Hamilton W K — Oxygen toxicity in man. A prospective study in patients with irreversible brain damage. *N Engl J Med* 283:1478-1484, 1970.
20. Miller W M, Waldhausen J A, Raskind W J — Comparison of oxygen poisoning of the lung in cyanotic and acyanotic dogs. *N Engl J Med* 282:943-947, 1970.
21. Ashbaugh D G — Oxygen toxicity in normal and hypoxemic dogs *J Appl Physiol* 31:664-668, 1971.
22. Brauer R W, Parrish D E, Way R D et al — Protection by altitude acclimatization against lung damage from exposure to oxygen at 825 mm Hg. *J Appl Physiol* 28:474-481, 1970.
23. Gerschman R, Gilbert D L, Nye S W et al — Oxygen poisoning and X-irradiation: A mechanism in common. *Science* 119:623-629, 1954.
24. Beauchamp C, Fridovich I — The generation of the hydroxyl-radical by xanthine oxidase. *J Biol Chem* 245:4641-4646, 1970.
25. Menzel D B — Toxicity of ozone, oxygen and radiation. *Ann Rev Pharmacol* 10:379-394, 1970.
26. Cohen G, Hochstein P — Gluthatione peroxidase: The primary agent for the elimination of hydrogen peroxide in erythrocytes. *Biochemistry* 2:1420-1428, 1963.
27. McCord J M, Fridovich I — Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocytes. *J Biol Chem* 244:6049-6055, 1969.
28. Tappel A L — Biological Antioxidant protection against lipid peroxidation damage. *Am J Clin Nutr* 23:1137-1139, 1970.

29. Thompson R E, Nilsen T W, Akers T K — Synergistic oxygen, inert gas interactions in laboratory rats in a hyperbaric environment. *Aerosp Med* 41: 1388-1392, 1970.
30. Faiman M, Nolan R J, Grunewald G L — The role of disulfiran in oxygen toxicity. *Fed Proc* 32 pag. 306, 1973.
31. Gale B, Hill — Hyperbaric oxygen exposures at 3 and 4 atmospheres absolute pressure for experimental gas gangrene: Succinate protection against oxygen toxicity. *Biological Abstracts* 55(8):4520, 1973.
32. Schatz R A, Lal H — Elevation of Brain GABA by pargyline: a possible mechanism for protection against oxygen toxicity. *J Neurochem* 18(12):2552-2555 — Illus 1971.
33. Johnson W P, Mengel C H — In vivo formation of  $H_2O_2$  in red cells during exposure to hyperoxia. *J Clin Invest* 51:2211-2213, 1972.
34. Fisher H K, Clements J A, Wright R R — Enhancement of oxygen toxicity by herbicide Paraquat. *Respiratory Disease* 107:246-252, 1973.
35. Clark J M, Lambertsen C J — Pulmonary oxygen toxicity: a review. *Pharmacol Rev* 23:37-133, 1971.
36. Penrod K — Lung damage by oxygen using differential catheterization. *Fed Proc* 17:123, 1958.
37. Popovic V, Gerschman R, Gilbert D I — Effect of high oxygen pressure on ground squirrels in hypothermia and hibernation. *Am J Physiol* 206:49-50, 1964.
38. Bean J W, Zee D — Metabolism and protection by anesthesia against toxicity of  $O_2$  at high pressure. *J Appl Physiol* 20:525-530, 1965.
39. Smith G, Ledingham I Mac — The influence of halothane anesthesia on oxygen toxicity. *Brit J Anaesth* 43:553-561, 1971.
40. Smith C W, Bean J W — Thyroid influence in reactions to  $O_2$  at atmospheric pressure. *Am J Physiol* 199:883-888, 1960.
41. Bean J W, Smith C W — Hypophyseal and adrenocortical factors in pulmonary damage induced by oxygen at atmospheric pressure. *Am J Physiol* 172:169-174, 1953.
42. Gerschman R, Gilbert D L, Nye S W et al — Role of adrenalectomy and adrenal cortical hormones in  $O_2$  poisoning. *Am J Physiol* 178:346-350, 1954.
43. Taylor D W — Effects of adrenalectomy on oxygen poisoning in the rat. *J Physiol* 140:23-36, 1958.
44. Smith C W, Bean J W — Adrenal factors in toxic action of  $O_2$  at atmospheric pressure. *Fed Proc* 14:140, 1955.
45. Van de Water J M — Response of the lung prone from six to 12 hours of 100 per cent oxygen inhalation in normal man. *Amer Rev Resp Dis (abstracts)* 103:304, 1971.
46. Singer M M et al — Oxygen toxicity in Man: a prospective study in patients after open heart surgery. *Amer Rev Resp Dis (Abstracts)* 103:602, 1971.
47. Huizenga C G, Butcher W L, Simmond R C — «Oxygen induced pneumonitis during hibernation». *Arch Path* 94:437-444, 1972.
48. Inamdar A R, Wittner M, Rosebaum R M — Control of rate-limiting enzymes in tryptophan metabolism during pulmonary  $O_2$  toxicity. *J Appl Physiol* 32:234-237, 1972.
49. Kapanci Y, Tosco R, Eggerman J, Gould V E — Oxygen pneumonitis in man: light and electron microscopic morphometric studies. *Chest* 62:162-169, 1972.
50. Clarke G M, Smith G, Sandison, Ledingham M A — Acute pulmonary oxygen toxicity in spontaneously breathing anesthetized dogs. *Am J Physiol* 224: 248-255, 1973.

51. Hedley — Whyte J — Causes of pulmonary oxygen toxicity. N Eng J Med. 283:1518-1519, 1970.
52. Wessler S, Avioli L V — Pulmonary oxygen toxicity. JAMA, 217:1373-1377, 1971.
53. FINDER E, SIMMONS G, HUBER G — «Pulmonary adaptative tolerance». Fed. Proc 33:341, 1973.

