



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

VÍTOR SILVEIRA REIS CANÊDO

**EFEITOS DA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA NA INJÚRIA RENAL AGUDA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE ESTUDOS COM
MODELOS ANIMAIS**

MOSSORÓ

2023

VÍTOR SILVEIRA REIS CANÊDO

**EFEITOS DA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA NA INJÚRIA RENAL AGUDA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE ESTUDOS COM
MODELOS ANIMAIS**

Monografia apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Flávio Santos da Silva, Prof. Dr.

MOSSORÓ

2023

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

C219e Canêdo, Vítor Silveira Reis Canêdo.
EFEITOS DA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA NA
INJÚRIA RENAL AGUDA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM
METANÁLISE DE ESTUDOS COM MODELOS ANIMAIS / Vítor
Silveira Reis Canêdo Canêdo. - 2023.
24 f. : il.

Orientador: Flávio Santos da Silva.
Monografia (graduação) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Curso de Medicina, 2023.

1. injúria renal aguda. 2. oxigenoterapia
hiperbárica. 3. Azotemia. 4. Metanálise. 5.
Ratos. I. Santos da Silva, Flávio, orient. II.
Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva
CRB: 15/120

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

VÍTOR SILVEIRA REIS CANÊDO

**EFEITOS DA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA NA INJÚRIA RENAL AGUDA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE ESTUDOS COM
MODELOS ANIMAIS**

Monografia apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Defendida em: 26 de maio de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Flávio Santos da Silva, Prof. Dr. (UFERSA)
Presidente

Hévila Suelen Neri de Lima, Prof^ª. Esp. (UFERSA)
Membro Examinador

Thiago Costa do Couto, Prof. Me. (UFERSA)
Membro Examinador

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus genitores, Lillian e Márcio, os quais nunca me faltaram com amor e nunca mediram esforços para proporcionar a mim o estudo o qual outrora não puderam ter, sem eles eu nunca teria conquistado meus sonhos. Obrigado por serem minha inspiração.

Agradeço à minha amada, Lynda, por ser meu alicerce diário e minha fonte de energia. Ela quem não só me motiva a ser ambicioso em meus propósitos, como também se tornou parte de cada um deles. Obrigado por me dar o privilégio de ser amado por ti.

Agradeço ao meu irmão, Nicolás, a quem tento ser um bom exemplo, por me fazer sempre querer ser uma pessoa melhor.

Agradeço ao meu grande amigo, Miguel, que há mais de 20 anos compartilha sonhos comigo e está presente em todas as minhas conquistas.

Agradeço aos meus avós, Maria Madalena, Mirla e Getúlio, e aos meus tios, Maicon, Glaucio, Edum, Andrea e Paula, por todo o cuidado e carinho dedicado a mim e à família.

Agradeço ao meu orientador, Flávio, que tanto possibilitou meu crescimento acadêmico, como também se tornou um amigo em minha jornada.

Agradeço a tantos outros amigos e familiares que foram essenciais em cada etapa da minha vida.

Por fim, mas não menos importante, agradeço a Deus por ter permitido que todas as pessoas supracitadas fizessem parte da minha vida e por ter proporcionado a todo instante que meu caminho trilhado fosse abençoado. A Ele toda a glória.

RESUMO

A injúria renal aguda (IRA) é uma condição clínica de alta mortalidade associada com a perda súbita da função renal, resultando no acúmulo de creatinina e ureia séricas, em distúrbios hidroeletrólíticos e no comprometimento de múltiplos órgãos. O manejo da IRA atualmente é complexo e dispõe de ferramentas limitadas. Em animais, o efeito da oxigenoterapia hiperbárica (OHB) na IRA tem sido crescente alvo de pesquisa, cujos resultados apresentam-se conflitantes. A OHB consiste na suplementação de 100% de oxigênio a pressões acima da atmosférica, o que facilita a distribuição desta molécula para os tecidos e promove efeitos secundários, como angiogênese, redução de edema tecidual e do estresse oxidativo. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática com metanálise acerca dos efeitos da OHB na função renal em modelos animais de IRA, considerando os níveis séricos de creatinina e ureia como variáveis-desfecho. Foram utilizadas as bases de dados PUBMED, SciELO e LILACS para a estratégia de busca dos registros. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram considerados, ao total, 10 artigos para a revisão final. Dentre os estudos, cinco induziram a IRA utilizando injúria por isquemia/reperfusão, dois por IRA mioglobínúrica, e os outros três por nefrotoxicidade farmacológica. Foi identificado que sete estudos encontraram efeito positivo na utilização da OHB, com redução significativa da creatinina e ureia séricas, bem como melhora tecidual. Os outros três estudos relataram efeito nulo da OHB na IRA. A metanálise demonstrou benefício da utilização da OHB na redução da concentração sérica de ureia e creatinina. Portanto, os resultados demonstram que a OHB possui efeito positivo na proteção renal contra a IRA e merece estudos adicionais com seres humanos para comprovar seu potencial papel terapêutico nesta afecção.

Palavras-chave: injúria renal aguda; oxigenoterapia hiperbárica; azotemia; metanálise; ratos.

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is a clinical condition with high mortality associated with sudden loss of kidney function, resulting in the accumulation of serum creatinine and urea, in hydroelectrolytic disturbances and in the involvement of multiple organs. AKI management is currently complex and has limited tools. In animals, the effect of hyperbaric oxygen therapy (HBO) on AKI has been a growing subject of research, with conflicting results. HBO consists of the supplementation of 100% oxygen at pressures above atmospheric pressure, which facilitates the distribution of this molecule to the tissues and promotes secondary effects, such as angiogenesis, reduction of tissue edema and oxidative stress. Thus, the aim of this study was to perform a systematic review with meta-analysis on the effects of HBO on renal function in animal models of AKI, with serum creatinine and urea levels as outcomes. The PUBMED, SciELO and LILACS databases were used for the record search strategy. After applying the inclusion and exclusion criteria, a total of 10 articles were considered for the final review. Among the studies, five induced AKI using ischemia/reperfusion injury, two by myoglobinuric AKI, and the other three by pharmacological nephrotoxicity. It was identified that seven studies found a positive effect in the use of HBO, with a significant reduction in serum creatinine and urea, as well as tissue improvement. The other three studies reported a null effect of HBO on AKI. The meta-analysis demonstrated the benefit of using HBO in reducing the serum concentration of urea and creatinine. Therefore, the results demonstrate that HBO has a positive effect on renal protection against AKI and deserves additional studies with human beings to prove its potential therapeutic role on this condition.

Keywords: acute kidney injury; hyperbaric oxygen therapy; azotemia; meta-analysis; rats.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	06
2	OBJETIVOS	08
2.1	Objetivo geral	08
2.2	Objetivos específicos	08
3	METODOLOGIA	09
3.1	Estratégia de busca	09
3.2	Seleção dos estudos	09
3.3	Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés dos estudos	10
3.4	Extração dos dados	10
3.5	Análise dos dados	10
4	RESULTADOS	12
4.1	Revisão sistemática	12
4.2	Metanálise	15
4.3	Qualidade metodológica e risco de viés dos estudos	16
4.4	Discussão.....	19
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
	REFERÊNCIAS	23

1 INTRODUÇÃO

A injúria renal aguda (IRA) é uma emergência médica de diagnóstico e tratamento difíceis (SKUBE et al., 2018), definida como a perda súbita da capacidade renal de filtração e excreção, marcada pela redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e azotemia (KELLUM et al., 2021; PICKKERS et al., 2021). De acordo com o grupo *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) (2012), a IRA pode ser diagnosticada a partir da elevação de 50% da creatinina sérica em menos de 7 dias, ou pelo aumento de 0,3 mg/dL na creatinina sérica em 2 dias, ou pela persistência de oligúria por pelo menos 6 horas (KELLUM et al., 2021). As causas dessa afecção são heterogêneas, possuindo etiologias pré-renais (ex.: hipovolemia, infarto do miocárdio), intra-renais (ex: nefrotoxicidade induzida por drogas, doenças autoimunes) e pós-renais (ex: obstrução ureteral bilateral, obstrução uretral), em que, na maior parte dos casos, o processo isquêmico e a nefrotoxicidade são o ponto chave para a disfunção renal (KELLUM et al., 2021; SKUBE et al., 2018).

Como consequência precoce, a IRA pode levar a diversos distúrbios hidroeletrólíticos, como hipercalemia, hiper/hiponatremia, hiperfosfatemia, além de acidose metabólica, edema periférico e congestão pulmonar (KELLUM et al., 2021). Já de forma tardia, a lesão no parênquima renal pode se cronificar e tornar-se irreversível, sendo um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença renal crônica (DRC) (PICKKERS et al., 2021).

Por mais que já existam protocolos de manejo da IRA, pautados principalmente pela KDIGO ao redor do mundo, tal afecção é atualmente responsável por altas taxas de mortalidade, chegando até 49,3% em casos que requerem terapia renal substitutiva (KELLUM et al., 2021). O manejo da IRA se restringe à otimização do estado hemodinâmico do paciente e à retirada do estímulo nefrotóxico, sendo inexistente uma terapêutica que estimule a regeneração do parênquima renal (KELLUM et al., 2021; PICKKERS et al., 2021). Dessa forma, novos tratamentos têm sido estudados para auxiliar no manejo da IRA, e entre eles está a oxigenoterapia hiperbárica (OHB).

A OHB consiste na exposição do paciente à inalação de 100% de oxigênio em uma câmara que eleva a pressão acima do valor atmosférico (SILVA et al., 2021). Isso proporciona um aumento na pressão parcial de oxigênio que facilita a distribuição desta molécula para os tecidos, sendo possível até mesmo a oxigenação tecidual na total ausência de hemoglobina caso a OHB seja utilizada a 3 atmosferas absolutas (ATA) (AL-WAILI et al., 2009). Outros mecanismos de ação da OHB consistem em promover a proliferação de fibroblastos e

macrófagos, estimular a angiogênese e reduzir edema tecidual, o que facilita a regeneração de tecidos lesados (AL-WAILI et al., 2009; TANAKA et al., 2019).

Atualmente, o oxigênio hiperbárico é utilizado como terapêutica principalmente em doenças que dificultam a oxigenação de tecidos, como embolia gasosa, intoxicação aguda por monóxido de carbono, infecções necróticas de partes moles e osteomielite (AL-WAILI et al., 2009; AYDINOZ et al., 2007). Os efeitos adversos da OHB são poucos e em geral transitórios, como cefaleia, hipoglicemia, miopia reversível e barotrauma reversível (AL-WAILI et al., 2009; KIRBY et al., 2019).

Atasoyu et al. (2005) utilizou a OHB para investigar seu efeito em um modelo de IRA nefrotóxica em ratos, demonstrando melhora na função renal do grupo tratado, mas sem aprofundar nos mecanismos por trás do efeito. Assim, estudos posteriores que avaliaram a influência da OHB na IRA demonstraram efeitos antioxidantes (AYVAZ et al., 2012), além de efeitos antiapoptóticos, regeneração tubular e melhora da TFG nos modelos animais (MIGITA et al., 2016). Entretanto, em estudos como o de Berkovitch et al (2017) e de Cebi et al (2016) a OHB não gerou efeito protetor real em grupos de animais com IRA. Tais evidências controversas colocam em xeque o efeito renoprotetor da OHB na IRA, tornando-se importante a comparação desses dados a fim de solucionar esta questão.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática e metanálise das evidências de estudos pré-clínicos acerca dos efeitos da OHB na função renal em modelos animais de IRA.

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar os dados dos estudos que avaliaram a função renal dos animais com IRA tratados por meio da OHB;
- Analisar o efeito da OHB nos níveis de creatinina sérica;
- Analisar o efeito da OHB nos níveis de ureia sérica.

3 METODOLOGIA

Esta revisão sistemática foi escrita com base no protocolo PRISMA (PAGE et al., 2021), tendo sido previamente registrada na base de dados NIHR PROSPERO (ID de registro PROSPERO: CRD42022369804).

3.1 Pergunta de pesquisa e estratégia de busca

A pergunta de pesquisa se baseou na estratégia PICOS: P - população, I - intervenção, C - comparação, O - variável-desfecho (do inglês, *outcome*), S - tipo de estudo (do inglês, *study*). Assim, chegamos à pergunta: “A OHB exerce efeito protetor na função renal (creatinina e ureia séricas) na IRA em modelos animais?”, sendo o PICOS: P - modelo animal (ex., rato, camundongo) de IRA, I - OHB, C - grupo controle (IRA sem intervenção), O - creatinina e ureia séricas, S - estudos experimentais.

A busca por evidências na literatura foi conduzida nas bases de dados PUBMED, SciELO e LILACS. Os termos utilizados na pesquisa, bem como os operadores booleanos, foram os seguintes: ("Hyperbaric oxygen" OR "Hyperbaric oxygenation") AND ("Acute Kidney Injury" OR "Acute Renal Injury" OR "Acute Kidney failure" OR "Acute Renal failure" OR "Acute Kidney Insufficiency" OR "Acute Renal Insufficiency" OR "Renal Function"). Com o auxílio de filtragem eletrônica, foram incluídos artigos disponíveis na íntegra ~~e em inglês~~ que investigaram o efeito da OHB na função renal (creatinina sérica e/ou ureia) em modelo animal de IRA. Não foram aplicadas restrições de data, sendo avaliados todos os artigos indexados até o dia 25 de outubro de 2023.

3.2 Seleção dos estudos

A busca e identificação dos estudos foi realizada por dois revisores de forma independente, sendo eles VSRC e FSS. Subsequentemente, foi realizada a seleção dos artigos por meio da leitura dos títulos e resumos, sendo feita a leitura na íntegra apenas daqueles que preenchessem os critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, os critérios de elegibilidade foram aplicados nos estudos lidos na íntegra para finalizar a seleção. Discordâncias entre a seleção de artigos foram resolvidas por meio de discussão e consenso entre os dois revisores.

Os critérios para exclusão de artigos foram: não ser um artigo original (ex: revisão, relato de caso); não ser um estudo com animais in vivo; utilizar modalidade de terapia da

OHB como pré-tratamento; não utilizar a OHB como tratamento para IRA; impossibilidade de acessar o texto completo do artigo; não avaliar o efeito da OHB isoladamente (apenas terapia combinada); não utilizar modelo de IRA; não mensurar os níveis de creatinina e/ou ureia séricas.

3.3 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés dos estudos

Todos os estudos incluídos nesta revisão foram avaliados quanto à qualidade metodológica por meio do checklist CAMARADES (MACLEOD et al., 2005), e quanto ao risco de viés por meio da ferramenta SYRCLE (CHEN et al., 2014). Tais avaliações foram realizadas pelos dois revisores de forma independente. Discordâncias na avaliação artigos foram resolvidas por meio de discussão e consenso entre os dois revisores.

3.4 Extração dos dados

Os dados foram extraídos de forma independente pelos dois revisores, utilizando uma planilha (Microsoft Excel 365®) a ser preenchida com as seguintes informações: autor, ano de publicação, jornal publicado, número de animais utilizados, número de grupos de animais, número de animais por grupo, tipos de grupos separados, espécie de animal utilizada, método de indução da IRA, ATA utilizada na OHB, tempo de exposição à OHB, frequência de exposição à OHB e valores séricos (média e desvio padrão) de creatinina e de ureia. Qualquer discordância entre os resultados extraídos foi resolvida por meio de discussão e consenso entre os dois revisores. Dados que estavam expressos apenas graficamente nos artigos foram extraídos com a ferramenta WebPlotDigitizer v. 4.6 (<https://apps.automeris.io/wpd/>).

3.5 Análise dos dados

O tamanho do efeito da OHB sobre os níveis séricos de creatinina e de ureia foi expresso como razão de resposta (LRR, o logaritmo da razão entre as médias dos grupos OHB+IRA vs. IRA) e respectivo intervalo de confiança (IC) de 95%. A percentagem de efeito (Efeito%) entre os grupos também foi calculada. A heterogeneidade entre os estudos foi verificada pelo teste Q de Cochran e pela medida I^2 . A meta-análise foi realizada com o pacote estatístico MAJOR do software Jamovi (v. 2.3.21.0), considerando um modelo de efeitos aleatórios com método de estimativa de máxima verossimilhança restrita, e P valor <

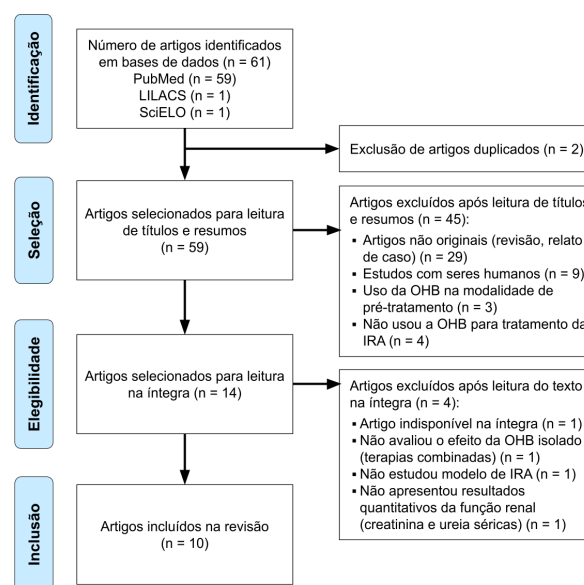
0,05 como estatisticamente significativo. Dados descritivos foram expressos como média $\pm$ desvio-padrão.

4 RESULTADOS

4.1 Revisão sistemática

Foram encontrados um total de 61 artigos a partir da estratégia de busca nas bases de dados, sendo 59 no PubMed, 1 na LILACS e 1 na SciELO. Após a exclusão de artigos duplicados, restaram 59 documentos para leitura de títulos e resumos, sendo excluídos 45 pelos motivos: artigos não originais ($n = 29$), não envolver experimentação animal *in vivo* ($n = 9$), uso da OHB na modalidade de pré-tratamento ($n = 3$) e não utilização da HBO para o tratamento da IRA ($n = 4$). Após a leitura na íntegra dos 14 artigos selecionados, foram excluídos 4 pelos motivos: artigos indisponíveis na íntegra ($n = 1$), não avaliar o efeito da OHB isoladamente ($n = 1$), não empregar um modelo de IRA ($n = 1$) e não apresenta resultados quantitativos da creatinina e ureia séricas ($n = 1$). O diagrama representando as etapas de seleção dos artigos pode ser visto na figura 1.

Figura 1 - Diagrama demonstrando a estratégia de busca utilizada de acordo com o protocolo PRISMA.



Fonte: Autoria própria

As características dos 10 estudos incluídos nesta revisão estão descritas na Tabela 1. Os estudos foram publicados entre os anos de 2004 e 2020, sendo que 6 destes utilizaram ratos Sprague-Dawley e 4 utilizaram ratos Wistar para os experimentos, sendo que o tamanho amostral variou de 18 a 54 ratos.

Dentre os estudos, cinco induziram a IRA através de injúria por isquemia/reperfusão (I/R) e, desses, três foram por oclusão do pedículo renal, um por oclusão da artéria renal e um por transplante renal. Dois outros estudos utilizaram o modelo de IRA mioglobínica por injeção de glicerol a 50% na pata traseira dos ratos. Por fim, três estudos induziram a IRA por meio de nefrotoxicidade farmacológica, sendo dois por injeção intraperitoneal de cisplatina e um por injeção intraperitoneal de gentamicina.

Quanto ao regime de tratamento com OHB empregado pelos estudos, seis utilizaram a pressão de 2.5 ATA, dois utilizaram 2.4 ATA, e outros dois utilizaram 2.0 ATA. Além disso, três estudos trabalharam com a sessão da OHB durando 90 minutos, sendo dois deles 1 vez ao dia e um deles 2 vezes ao dia. Os outros sete estudos utilizaram sessões de 60 minutos, sendo cinco deles 1 vez ao dia, um com a frequência de 2 vezes ao dia, e um deles 3 vezes ao dia. A quantidade de dias de tratamento variou de 1 dia (cinco estudos), 2 dias (um estudo), 3 dias (um estudo), 5 dias (um estudo), 6 dias (um estudo), e 7 dias (um estudo).

Quanto à função renal dos ratos após a OHB, três estudos não demonstraram redução estatisticamente significativa nos níveis de creatinina e ureia sérica entre os grupos IRA e IRA+OHB. Os demais sete estudos demonstraram melhora significativa da função renal por meio da redução nos níveis séricos de ureia e creatinina, exceto por um que não quantificou os valores de ureia sérica.

Tabela 1 - Características dos estudos selecionados

Estudo	Nº de animais	Desenho experimental (grupos)	Espécie	Método de indução da IRA	Protocolo da OHB	Creatinina sérica (mg/dL)	Uréia sérica (mg/dL)
Atasoyu et al, 2004	21	IRA; OHB; IRA+OHB	Ratos Wistar machos	Injeção intraperitoneal de cisplatina 6mg/kg (Injúria por nefrotoxicidade)	2.5 ATA 60min 1x por dia 7 dias	IRA 5.0±3.2 OHB 0.56±0.26 IRA+OHB 0.56±0.43	IRA 419±272.2 OHB 46.8±20.7 IRA+OHB 44.2±32
Aydinoz et al, 2007	40	Controle; OHB; IRA; IRA+OHB;	Ratos Wistar fêmeas	Injeção intraperitoneal de cisplatina 6mg/kg (Injúria por nefrotoxicidade)	2.5 ATA 60min 1x por dia 6 dias	Controle 0.34 ± 0.05; OHB ± 0.07; IRA ± 3.15; IRA+OHB 1.26 ± 0.91;	Controle 56.3 ± 5.8; OHB 63.6 ± 15.1; IRA 292.1 ± 220.4; IRA+OHB 188.1 ± 134.6;
Ayvaz et al, 2012	32	Controle; Controle + OHB; IRA; IRA+OHB	Ratos Sprague-Dawley machos	Injeção de glicerol a 50% na pata traseira (IRA mioglobinúrica)	2.5 ATA 90min 1x por dia 2 dias	Controle 0.37 ± 0.03; Controle+OHB 0.43 ± 0.02; IRA 7.56 ± 2.39; IRA+OHB 3.14 ± 2.08	Controle 34.8 ± 8.3 Controle + OHB 27.8 ± 3.3; IRA 592.5 ± 1.5; IRA+OHB 305.7 ± 2.08
Berkovitch et al, 2017	36	Controle; IRA; IRA + OHB	Ratos Sprague-Dawley machos	Injeção intraperitoneal de gentamicina 150mg/kg (Injúria por nefrotoxicidade)	2.0 ATA 60min 1x por dia 5 dias	Controle 0.41 ± 0.02; IRA 3.43 ± 1.517; IRA+O2 3.16 ± 1.162; IRA+OHB 3.5 ± 0.66;	Controle 42 ± 2; IRA 218.96 ± 95.65; IRA+O2 202.35 ± 66.08; IRA+OHB 229.18 ± 48.05;

Cebi et al, 2016	20	Controle; IRA; IRA + OHB	Ratos Wistar-Albinos machos	Injeção de glicerol a 50% na pata traseira (IRA mioglobínúrica)	2.4 ATA 90min 2x por dia 1 dia	Controle 0.46 ± 0.02; IRA 1.18 ± 0.68; IRA+OHB 1.70 ± 0.42	Controle 59.0 ± 3.3; IRA 122 ± 62; IRA+OHB 185 ± 61
Ko et al, 2020	40	Controle; IRA; IRA+OHB	Ratos Sprague-Dawley machos	Oclusão do pedículo renal por 1h (injúria por isquemia/reperusão)	2.4 ATA 90min 1x por dia 3 dias	Controle 0,17 ± 0,03 IRA 0,96 ± 0,09 IRA+OHB 0,50 ± 0,03	Controle 12,03 ± 1,49 IRA 45,41 ± 8,78 IRA+OHB 27,30 ± 1,76
Migita et al, 2016	30	Controle; IRA; IRA+OHB	Ratos Sprague-Dawley machos	Oclusão da artéria renal esquerda por 30min (injúria por isquemia/reperusão)	2.5 ATA 60min 1x por dia 1 dia	Controle ??; IRA 3.8 ± 0.2; IRA+OHB 2.7 ± 0.1;	Controle ??; IRA 120 ± 2.2 IRA+OHB 105 ± 2.5
Ramalho et al, 2012	38	Controle; Controle + HBO; IRA; IRA + OHB	Ratos Wistar machos	Oclusão do pedículo renal por 45min (injúria por isquemia/reperusão)	2.5 ATA 60min 2x por dia 1 dia	Controle 0.42 ± 0.28; IRA 2.63 ± 1.66; IRA+OHB = 0.96 ± 0.33	Controle 22.0 ± 4.24; IRA 91.4 ± 63.68; IRA+OHB = 43.6 ± 19.57
Solmazgul et al, 2007	18	Controle; IRA; IRA+OHB	Ratos Sprague-Dawley machos	Oclusão do pedículo renal por 30min (injúria por isquemia/reperusão)	2.5 ATA 60min 1x por dia 1 dia	Controle 0.61 ± 0.15; IRA 0.96 ± 0.34; IRA+OHB 0.55 ± 0.15	Controle 32.4 ± 5.88 ; IRA 71.3 ± 22.29; IRA+OHB 40.1 ± 14.45
Zhao et al, 2020	54	Controle; IRA IRA + OHB	Ratos Sprague-Dawley	Transplante renal (injúria por isquemia/reperusão)	2.0 ATA 60min 3x por dia 1 dia	Controle 0.4782±0.0223 IRA 1.3051±0.116 IRA+OHB 1.0109±0.057	Não quantificado

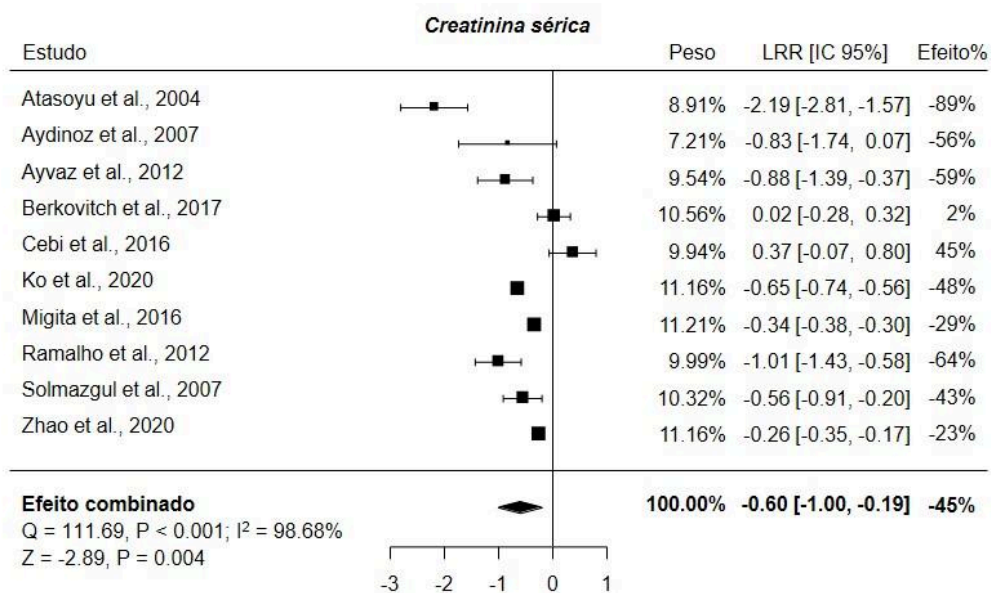
IRA, injúria renal aguda; OHB, oxigenoterapia hiperbárica.

4.2 Metanálise

Um total de dez estudos foram incluídos na análise da creatinina sérica. Os valores de tamanho do efeito (LRR) observados variaram de -2,19 a 0,37, com 80% das estimativas negativas, isto é, na direção de diminuição dos níveis séricos de creatinina como efeito da OHB quando comparado aos modelos de IRA sem tratamento. A LRR média estimada com base no modelo de efeitos aleatórios foi de -0,60, com IC 95% de -1,01 a -0,19, tendo sido, portanto, significativamente diferente de zero ($Z = -2,89$, $P = 0,0038$). Por outro lado, de acordo com o teste Q, os resultados parecem ser heterogêneos ($Q = 111,69$; $P < 0,0001$, $I^2 = 98,68\%$) (Figura 2).

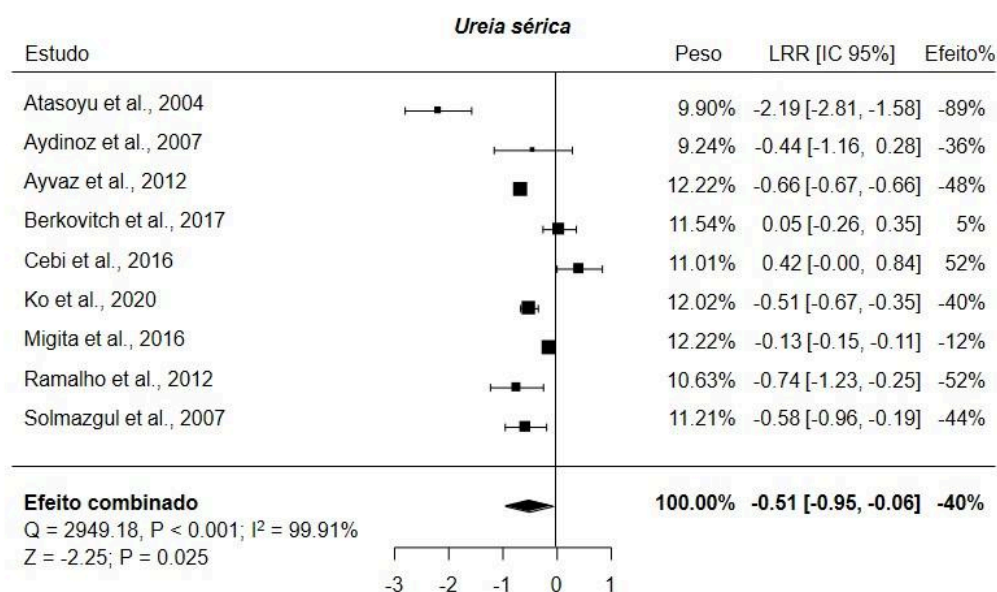
Na análise da ureia sérica, nove estudos foram incluídos, dos quais 78% apresentaram LRR negativa, variando de -2,19 a 0,42. De maneira semelhante à meta-análise do efeito da OHB sobre a creatinina sérica, observou-se efeito geral significativo de redução dos níveis de uréia com o tratamento (LRR = -0,51; IC 95%: -0,95 a -0,07; $Z = -2,25$; $P = 0,03$). Alta heterogeneidade também foi observada entre os resultados dos estudos em relação à ureia ($Q = 2949,18$; $P < 0,0001$; $I^2 = 99,91\%$). (Figura 3).

Figura 2 - Metanálise do efeito da OHB nos níveis séricos de creatinina em modelos animais de IRA



Legenda: À esquerda do gráfico em floresta são mostrados os estudos incluídos nesta análise. Os dados à direita do gráfico correspondem ao peso de cada estudo na meta-análise, o tamanho do efeito expresso como LRR e em variação percentual. O efeito dos estudos combinados é mostrado graficamente (losango) e pelas estimativas em negrito, assumindo uma abordagem de efeitos aleatórios, com heterogeneidade dada por Q e I^2 , e o teste de hipótese por Z.

Figura 3 - Metanálise do efeito da OHB nos níveis séricos de ureia em modelos animais de IRA



Legenda: À esquerda do gráfico em floresta são mostrados os estudos incluídos nesta análise. Os dados à direita do gráfico correspondem ao peso de cada estudo na metanálise, o tamanho do efeito expresso como LRR e em variação percentual. O efeito dos estudos combinados é mostrado graficamente (losango) e pelas estimativas em negrito, assumindo uma abordagem de efeitos aleatórios, com heterogeneidade dada por Q e I², e o teste de hipótese por Z.

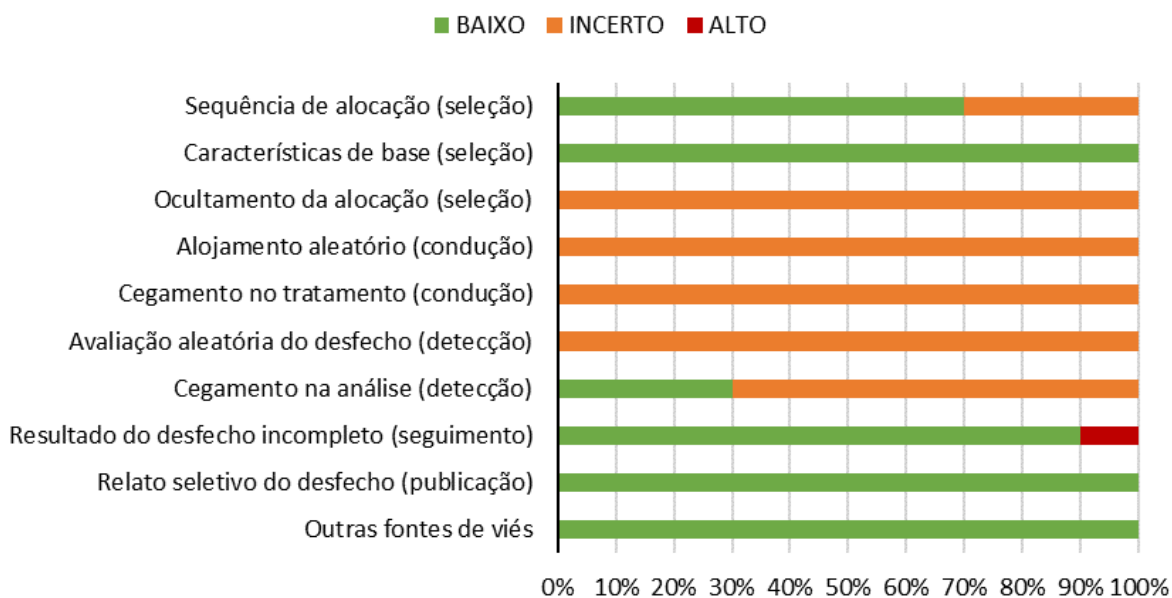
4.3 Qualidade metodológica e risco de viés dos estudos

A avaliação do risco de viés pela ferramenta SYRCLE ocorreu pela análise de 10 critérios, sendo: (1) Sequência de alocação: 3 artigos não descreveram se a alocação dos grupos de animais foram feitas de forma randomizada. (2) Características de base: Em todos os artigos os animais possuíam linhas de base adequadas e neles foi induzida a IRA antes da aplicação da OHB. (3) Ocultamento da alocação: Nenhum estudo descreveu se foi feito ocultamento da alocação dos grupos durante o experimento. (4) Alojamento aleatório: Nenhum estudo descreve como os grupos foram distribuídos entre si durante o experimento. (5) Cegamento: Nenhum estudo menciona o cegamento do investigador no momento da aplicação da OHB entre os grupos. (6) Avaliação aleatória do desfecho: Nenhum estudo descreve se as amostras entre os grupos caso e controle foram analisadas de forma aleatória. (7) Cegamento: três estudos afirmam que o investigador analisou os dados de forma cega à intervenção aplicada, sendo que os demais estudos não mencionam essa informação. (8) Resultado do desfecho incompleto: Todos os estudos, exceto um, descrevem adequadamente os dados incompletos na avaliação do estudo. (9) Relato seletivo do desfecho: Todos os

estudos relataram a totalidade de seus resultados independente da significância estatística. (10) Outras fontes de viés: nenhum artigo apresentou outras fontes de viés. A avaliação acima está descrita na tabela 2 e a proporção dos resultados acessados está representada pela figura 4.

Já o resultado da avaliação da qualidade metodológica pelo *checklist* CAMARADES demonstrou escore médio de qualidade entre os estudos de $5,7 \pm 0,82$ de 10 pontos totais, como representado na tabela 3. Os critérios utilizados na ferramenta foram: (1) Publicação em revista revisada por pares; (2) Declaração de controle de temperatura; (3) - Randomização do tratamento ou controle; (4) Ocultação da alocação (cegamento na indução da IRA); (5) Avaliação cega do resultado; (6) Evitar anestésicos com propriedades intrínsecas acentuadas; (7) Uso de animais com IRA; (8) Cálculo do tamanho amostral; (9) Declaração de conformidade com os requisitos regulamentares éticos; (10) Declaração sobre possível conflito de interesses.

Figura 4 - Proporção dos riscos de vieses analisados entre os estudos



Fonte: Autoria própria

Tabela 2 - Avaliação individual do risco de viés segundo a ferramenta SYRCLE

Autor/Ano	Viés de seleção			Viés de condução		Viés de detecção		Viés de seguimento	Viés de publicação	Outros
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Atasoyu et al, 2004	?	S	?	?	?	?	?	S	S	S
Aydinoz et al, 2007	S	S	?	?	?	?	S	S	S	S
Ayvaz et al, 2012	?	S	?	?	?	?	?	S	S	S
Berkovitch et al, 2017	S	S	?	?	?	?	S	S	S	S
Cebi et al, 2016	S	S	?	?	?	?	?	S	S	S
Ko et al, 2020	?	S	?	?	?	?	?	N	S	S
Migita et al, 2016	S	S	?	?	?	?	?	S	S	S
Ramalho et al, 2012	S	S	?	?	?	?	?	S	S	S
Solmazgul et al, 2007	S	S	?	?	?	?	S	S	S	S
Zhao et al, 2020	S	S	?	?	?	?	?	S	S	S

S - SIM (baixo risco de viés). N - NÃO (alto risco de viés). ? - incerto (risco de viés incerto).

Tabela 3 - Qualidade dos estudos baseada na ferramenta CAMARADES

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Escore de qualidade
Atasoyu et al, 2004	S	S	N	N	N	S	S	N	S	N	5
Aydinoz et al, 2007	S	S	S	N	S	S	S	N	S	N	7
Ayvaz et al, 2012	S	S	N	N	N	S	S	N	S	N	5
Berkovitch et al, 2017	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N	5
Cebi et al, 2016	S	S	S	N	N	N	S	N	S	S	6
Ko et al, 2020	S	S	N	N	N	S	S	N	S	S	6
Migita et al, 2016	S	S	S	N	N	S	S	N	S	N	6

S - SIM (atende ao critério); N - NÃO (não atende ao critério).

Tabela 3 - Qualidade dos estudos baseada na ferramenta CAMARADES (continuação)

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Escore de qualidade
Ramalho et al, 2012	S	N	S	N	N	S	S	N	S	N	5
Solmazgul et al, 2007	S	S	S	N	S	S	S	N	S	N	7
Zhao et al, 2020	S	N	S	N	N	S	S	N	S	N	5

S - SIM (atende ao critério); N - NÃO (não atende ao critério).

4.4 Discussão

Até onde sabemos, esta é a primeira revisão sistemática da literatura com meta-análise a avaliar os efeitos da OHB na proteção renal em modelos animais de IRA. Fomos capazes de identificar 10 estudos para nossa revisão, os quais apresentavam resultados conflitantes entre o efeito da OHB ser positivo (diminuição da azotemia) ou nulo na proteção renal.

A IRA engloba um espectro de mecanismos fisiopatológicos abrangentes, que é influenciada especialmente pela sua etiologia de base (PICKKERS et al., 2021). A diferença de eficácia da OHB na IRA pode estar ligada à diversidade de modelos de indução da IRA nos estudos. Cinco estudos utilizaram o modelo de IRA pré-renal, a partir da injúria por I/R, e os outros cinco de IRA intrínseca, a partir da injúria por acúmulo de mioglobina ou por drogas nefrotóxicas. Todavia, para cada modelo de indução da IRA, havia pelo menos um estudo demonstrando resultado positivo significativo, ou seja, a OHB foi capaz de atuar na proteção renal nos vários modelos propostos, por diferentes mecanismos.

Todos os cinco estudos que avaliaram a IRA pelo modelo de injúria por I/R demonstraram melhora significativa da função da renal dos grupos tratados com a OHB em relação aos não tratados. Solmazgul et al (2007) e Zhao et al (2020) expõe que a I/R afeta o rim por meio do aumento da resposta inflamatória e imunológica, que possui como consequência final o aumento do estresse oxidativo e da lesão tecidual. Ambos concluem em seus trabalhos que a OHB é capaz de fazer a proteção renal contra a liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs) através da inibição da adesão endotelial de neutrófilos, capazes de liberar as EROS (SOLMAZGUL et al., 2007; ZHAO et al., 2020). Migita et al (2016) corrobora com essa mesma ideia ao demonstrar que a OHB possui efeito de supressão da apoptose celular. Ramalho et al (2012) e Ko et al (2020) propõem outros mecanismos por trás da preservação da função renal após a OHB, concluindo efeitos de proliferação celular com

aumento da síntese de DNA e restauração da perfusão renal por meio da angiogênese, respectivamente.

Já a respeito dos três estudos que avaliaram o modelo de IRA intrínseca com nefrotoxicidade por drogas, dois não encontraram efeitos positivos da OHB. Berkovitch et al (2017) concluiu em seu trabalho que a OHB não promoveu efeitos protetores renais, e supõe que este resultado se deve a OHB não ter efeito protetor para nefrotoxicidade de drogas que possuam como mecanismo lesivo a indução de estresse oxidativo. Em consonância, Aydinöz et al (2007) não encontrou em seu modelo de nefrotoxicidade por cisplatina efeitos positivos da OHB no contexto da IRA. Este mesmo estudo demonstrou que o mecanismo nefrotóxico da cisplatina envolve a indução do estresse oxidativo, corroborando com o que foi postulado por Berkovitch et al (2017). Porém, Atasoy et al (2004) demonstraram que a OHB preveniu o dano renal causado pela cisplatina. Diferentemente de Berkovitch et al (2017) e Aydinöz et al (2007), os resultados de Atasoy et al (2004) em favor da OHB foram estatisticamente significativos, sendo isto confirmado pelo desfecho de nossa metanálise.

Os dois estudos restantes avaliaram o modelo de IRA mioglobinúrica, em que Ayvaz et al (2012) demonstrou efeito protetor por meio da redução da hipovolemia renal e redução do estresse oxidativo. Por sua vez, Cebi et al (2016) relata não haver efeitos significativos da OHB na IRA, e justifica a disparidade de resultado com Ayvaz et al (2012) residindo na diferença de protocolo de tratamento utilizado na OHB. De fato, há uma inconsistência frequente em diversos estudos relacionados à OHB no que diz respeito a seus parâmetros ideais de administração em modelos experimentais diversos (SILVA et al., 2021): qual a melhor pressão terapêutica, tempo de exposição e frequência de administração? Ainda, em que medida as variações no regime terapêutico são significativamente/clinicamente relevantes? Dada essa obscuridade, os diferentes tipos de protocolos da OHB podem influenciar nos resultados dos estudos e dificultar sua comparação.

Ao comparar os modelos por I/R, todos os estudos obtiveram resultados positivos da OHB na IRA, independentemente da disparidade em seus protocolos de tratamento. Por exemplo, Ko et al (2020) utilizaram 90 min de sessão a 2.4 ATA, 1 vez ao dia, por 3 dias, enquanto Zhao et al (2020) realizaram 60 min de sessão a 2.0 ATA, 3 vezes ao dia, por 1 dia. Por outro lado, no modelo nefrotóxico, Atasoy et al (2004) e Aydinöz et al (2007) utilizaram protocolos bem parecidos, com a diferença apenas de um dia no tempo de tratamento, mas apresentaram resultados diametralmente opostos. Portanto, torna-se difícil afirmar que a inclusão de estudos com protocolos heterogêneos não incorre em risco de imprecisão na

metanálise, o que requer cautela na interpretação dos nossos resultados e sugere a necessidade de futura análise com mais estudos neste escopo.

Outra limitação nesta revisão reside na qualidade dos estudos analisados e risco de viés. Nota-se, a partir da aplicação das ferramentas CAMARADES e SYRCLE, que os estudos incluídos em nossa análise pecam em diversos pontos metodológicos, exemplificados pelo escore médio de $5,70 \pm 0,82$ no *checklist* CAMARADES. O baixo escore se deve em grande parte ao detalhamento metodológico insuficiente na produção dos artigos, fato comumente observado na pesquisa pré-clínica com animais (SUMSUZZMAN et al., 2021). Visto que 100 % dos estudos incluídos apresentaram incerteza de viés no ocultamento e aleatorização na alocação dos animais, no cegamento dos investigadores em relação aos tratamentos e na escolha dos animais para coleta e análise (itens 3, 4, 5 e 6 do *checklist* SYRCLE), não é possível excluir a possibilidade de viés de seleção, condução e detecção.

É importante ressaltar que a meta-análise demonstra, a partir do uso da OHB, a melhora significativa dos níveis séricos de creatinina e de ureia. Isto é, se a creatinina sérica reduz com o tratamento, traduzimos que a taxa de filtração glomerular foi melhorada, o que é um objetivo crucial para garantir a sobrevivência dos pacientes com IRA (PICKKERS et al., 2021). Além disso, a redução sérica de ureia promovida pela OHB previne a encefalopatia urêmica, uma complicação da IRA presente em 20% dos pacientes que chegam à terapia de substituição renal, e que consiste principalmente em manifestações neurológicas (ex., distúrbios motores, coma) devido ao acúmulo de ureia no sangue (SEIFTER; SAMUELS, 2011).

Por fim, vale mencionar que embora os valores de função renal dos ratos tratados com OHB não tenham retornado para os valores basais (creatinina sérica entre 0,4–0,8 mg/dL e ureia sérica entre 15–22 mg/dL) (BAKER; LINDSEY; WESIBROTH, 1979; HRAPKIEWICZ; COLBY; DENISON, 2013), a atenuação da azotemia promovida pela OHB esteve sempre associada a melhora significativa do parênquima renal em relação ao grupo com IRA sem intervenção. Nos sete estudos com resultado positivo, análises histopatológicas evidenciaram renoproteção, por exemplo, contra necrose tubular (AYVAZ et al., 2012; KO et al., 2020; MIGITA et al., 2016; SOLMAZGUL et al., 2007), dilatação tubular (AYVAZ et al., 2012; KO et al., 2020; RAMALHO et al., 2012; SOLMAZGUL et al., 2007; ZHAO et al., 2020) e edema (AYVAZ et al., 2012; RAMALHO et al., 2012; SOLMAZGUL et al., 2007). Em um dos estudos a OHB foi capaz de prevenir quaisquer danos morfológicos aparentes ao rim (ATASOYU et al., 2004).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da revisão sistemática e metanálise dos estudos pré-clínicos incluídos neste trabalho, concluímos que a OHB possui efeitos positivos na redução dos valores de creatinina e ureia séricas após a indução da IRA, além disso estiveram associados renais protetores de atenuação do dano histológico provocado por esta condição em modelos animais.

Portanto, a OHB é uma opção terapêutica importante a ser considerada, adjunta ao tratamento já exercido atualmente, para a melhora de desfechos e complicações clínicas da IRA, sendo necessária a execução de ensaios clínicos no sentido de avançar na comprovação da eficácia da OHB na prática médica. Em paralelo, sugerimos a realização de novos experimentos em modelo animal na perspectiva de uma padronização dos protocolos terapêuticos da OHB e de um melhor detalhamento metodológico para redução do risco de viés nos estudos.

REFERÊNCIAS

- AL-WAILI, N. S. et al. Possible application of hyperbaric oxygen technology in the management of urogenital and renal diseases. **Journal of Medical Engineering and Technology**, v. 33, n. 7, p. 507–515, 2009.
- ATASOYU, E. M. et al. Investigation of the role of hyperbaric oxygen therapy in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. **Archives of Toxicology**, v. 79, n. 5, p. 289–293, 2004.
- AYDINOZ, S. et al. Effects of different doses of hyperbaric oxygen on cisplatin-induced nephrotoxicity. **Renal Failure**, v. 29, n. 3, p. 257–263, 2007.
- AYVAZ, S. et al. Preventive effects of hyperbaric oxygen treatment on glycerol-induced myoglobinuric acute renal failure in rats. **Journal of Molecular Histology**, v. 43, n. 2, p. 161–170, 2012.
- BAKER, H. J.; LINDSEY, J. R.; WESIBROTH, S. H. The Laboratory Rat: Volume 1. USA: **Academic Press Inc**, 1979.
- BERKOVITCH, M. et al. Hyperbaric oxygen treatment and nephrotoxicity induced by gentamicin in rats. **BMC Nephrology**, v. 18, n. 1, p. 2–7, 2017.
- CEBI, G. et al. The effect of hyperbaric oxygen therapy on rhabdomyolysis-induced myoglobinuric acute renal failure in rats. **Renal Failure**, v. 38, n. 9, p. 1554–1559, 2016.
- CHEN, K. Y. et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **Chinese Journal of Evidence-Based Medicine**, v. 14, n. 10, p. 1281–1285, 2014.
- HRAPKIEWICZ, K.; COLBY, L.; DENISON, P. Clinical Laboratory Animals Medicine: An introduction. Fourth ed. [s.l.] **Wiley Blackwell**, 2013.
- KELLUM, J. A. et al. Acute kidney injury. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 7, n. 1, 2021.
- KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) ACUTE KIDNEY INJURY WORK GROUP. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **Kidney International Supplements**, 2012.
- KIRBY, J. P. et al. Essentials of Hyperbaric Oxygen Therapy: 2019 Review. **Missouri medicine**, v. 116, n. 3, p. 176–179, 2019.
- KO, S. F. et al. Protective effect of combined therapy with hyperbaric oxygen and autologous adipose-derived mesenchymal stem cells on renal function in rodent after acute ischemia-reperfusion injury. **American Journal of Translational Research**, v. 12, n. 7, p. 3272–3287, 2020.
- MACLEOD, M. R. et al. Systematic review and metaanalysis of the efficacy of FK506 in experimental stroke. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 25, n. 6, p. 713–721, 2005.
- MIGITA, H. et al. Hyperbaric oxygen therapy suppresses apoptosis and promotes renal tubular regeneration after renal ischemia/reperfusion injury in rats. **Nephro-Urology Monthly**, v. 8, n. 1, p. 1–5, 2016.
- PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, 2021.

- PICKKERS, P. et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. **Intensive Care Medicine**, v. 47, n. 8, p. 835–850, 2021.
- RAMALHO, R. J. et al. Hyperbaric oxygen therapy induces kidney protection in an ischemia/reperfusion model in rats. **Transplantation proceedings**, v. 44, n. 8, p. 2333–2336, 2012.
- SEIFTER, J. L.; SAMUELS, M. A. Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure. **Seminars in Neurology**, v. 31, n. 2, p. 139–143, 2011.
- SILVA, F. S. et al. Responses of matrix metalloproteinases to hyperbaric oxygen treatment: changing for good or ill? **Connective Tissue Research**, v. 62, n. 3, p. 249–262, 2021.
- SKUBE, S. J. et al. Acute Kidney Injury and Sepsis. **Surgical Infections**, v. 19, n. 2, p. 216–224, 2018.
- SOLMAZGUL, E. et al. Hyperbaric oxygen therapy attenuates renal ischemia/reperfusion injury in rats. **Urologia Internationalis**, v. 78, n. 1, p. 82–85, 2007.
- SUMSUZZMAN, D. M. et al. Differential role of melatonin in healthy brain aging: a systematic review and meta-analysis of the SAMP8 model. **Aging**, v. 13, n. 7, p. 9373–9397, 2021.
- TANAKA, T. et al. Potential of hyperbaric oxygen in urological diseases. **International Journal of Urology**, v. 26, n. 9, p. 860–867, 2019.
- ZHAO, F. et al. Effect of hyperbaric oxygen on tissue damage and expression of adhesion molecules and C3 in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury after kidney transplantation. **Annals of Transplantation**, v. 25, p. 1–11, 2020.