

Rio de Janeiro – Março, 2009

# OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS DOS PÉS EM DIABÉTICOS (PÉ DIABÉTICO)

## Informe ATS

### Avaliação de Tecnologia em Saúde

www.ans.gov.br  
Disque-ANS: 0800 701-9656  
Atendimento às operadoras: 21 2105-0333

Av. Augusto Severo, 84  
Glória, Rio de Janeiro-RJ  
20021-040

Disponível em: [http://www.ans.gov.br/portal/upload/biblioteca/Informe\\_ATS\\_n05.pdf](http://www.ans.gov.br/portal/upload/biblioteca/Informe_ATS_n05.pdf)

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Agência Nacional de Saúde Suplementar

© 2009. Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)  
Diretoria de Desenvolvimento Setorial (DIDES)  
Av. Augusto Severo, 84, Glória  
CEP: 20021-040, Rio de Janeiro – RJ  
Tel.: (21) 2105 5000 Fax: (21) 2105 0473  
Disque ANS: 0800 701 9656  
Home page: [www.ans.gov.br](http://www.ans.gov.br)

#### PRESIDÊNCIA

Diretor-Presidente: Fausto Pereira dos Santos

#### DIRETORIA DE DESENVOLVIMENTO SETORIAL

Diretor: Jose Leoncio de Andrade Feitosa

#### DIRETORIA DE NORMAS E HABILITAÇÃO DAS OPERADORAS

Diretor: Alfredo Luiz de Almeida Cardoso

#### DIRETORIA DE NORMAS E HABILITAÇÃO DE PRODUTOS

Diretor: Fausto Pereira dos Santos

#### DIRETORIA DE GESTÃO

Diretor: Hésio de Albuquerque Cordeiro

#### DIRETORIA DE FISCALIZAÇÃO

Diretor: Eduardo Marcelo de Lima Sales

#### DIRETORIA DE DESENVOLVIMENTO SETORIAL

#### GERÊNCIA DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE-

Gerente: Isabela Soares Santos

#### ELABORAÇÃO

Equipe Técnica da Gerência de Avaliação de Tecnologias em Saúde- GEATS/DIDES

Eduardo Vieira Neto, Fernando S Alves, Ana C M Martins, Cecília P Lima, Isabela S Santos

#### REVISÃO

Hermelinda Cordeiro Pedrosa, Diretora - Departamento de Pé Diabético/Sociedade Brasileira de Diabetes, Coordenadora - Programa de Educação e Controle de Diabetes - SES-DF

#### PROJETO GRÁFICO

Gerência de Comunicação – GCOMS/PRESI

#### **Ficha Catalográfica – Informe ATS – Avaliação de Tecnologia em Saúde**

---

Informe ATS: avaliação de tecnologia em saúde / Agência Nacional de Saúde  
Suplementar. – Ano 1 (jan 2008) – . – Dados eletrônicos. – Rio de Janeiro:  
ANS, 2008-

Sistema requerido: Adobe Acrobat Reader.

Modo de acesso: World Wide Web:

<[http://www.ans.gov.br/portal/site/Biblioteca/trabalhos\\_tecnicos\\_07.asp](http://www.ans.gov.br/portal/site/Biblioteca/trabalhos_tecnicos_07.asp)>  
trimestral

1. Avaliação da Tecnologia Biomédica. I. Agência Nacional de Saúde  
Suplementar (Brasil).

---

## APRESENTAÇÃO

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é um campo multidisciplinar do conhecimento que visa o estudo sistemático das implicações clínicas, sociais, éticas, legais e econômicas das tecnologias em saúde com o objetivo de prover informação para a tomada de decisão nas políticas e práticas e de saúde.

Programas oficiais de ATS foram criados em diversos países industrializados nas duas últimas décadas do século XX. No Brasil, a aplicação da ATS como um instrumento de gestão de tecnologia em saúde teve início nesta década, culminando com a proposta de normatização das diretrizes das atividades de ATS por meio da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS) (Portaria nº 2.480/GM de 13 de outubro de 2006).

Consoante com as iniciativas do Ministério da Saúde de incorporação da ATS nos seus processos de tomada de decisão em saúde, a ANS criou, em 2005, a Gerência de Avaliação de Tecnologia em Saúde (GEATS). Com o intuito de servir como instrumento de divulgação das pesquisas realizadas pela ANS, foi lançado em 2008 o Informe ATS, no qual se realiza um levantamento da melhor evidência disponível, identificando e avaliando criticamente o impacto clínico (eficácia/efetividade e segurança), a relevância epidemiológica e as implicações da tecnologia em questão. O Informe ATS é revisado por especialistas escolhidos por seu notório saber sobre o tema específico.

Essa quinta edição do Informe ATS tem como tema o uso da oxigenoterapia hiperbárica (OHB) no tratamento adjuvante do pé diabético. A OHB surgiu sob a hipótese de que diversas doenças e condições se beneficiam com o aumento da oxigenação dos tecidos perfundidos. Embora venha sendo usada no tratamento de feridas crônicas há cerca de 40 anos, sua aplicação como terapia de rotina ainda é bastante controversa.

Esta modalidade terapêutica não consta no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que constitui a referência básica para a cobertura assistencial nos planos privados de assistência à saúde (Resolução Normativa nº 167, de 9 de janeiro de 2007, da ANS). Se, inicialmente, as evidências eram insuficientes para respaldar o uso rotineiro da OHB como terapia adjuvante aos cuidados convencionais de feridas crônicas de diversas etiologias, havia indícios de que ela poderia ser benéfica para o tratamento do pé diabético. Considerando-se a elevada taxa de amputação de membros inferiores entre pacientes diabéticos no Brasil, optou-se por avaliar a OHB no tratamento adjuvante do pé diabético.

Diante da relevância das complicações advindas do diabetes mellitus entre as doenças crônicas não-transmissíveis, entre as quais se destaca a alta prevalência do pé diabético, configura-se como oportuna a discussão das tecnologias voltadas para a prevenção e o manejo desse tipo de complicação em pacientes diabéticos.

Críticas, sugestões e comentários sobre o Informe ATS são bem-vindos, devendo ser encaminhados à Gerência de Avaliação de Tecnologia em Saúde, pelo e-mail: [geats-i@ans.gov.br](mailto:geats-i@ans.gov.br).

Boa leitura!

**SUMÁRIO**

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Introdução</b>	<b>4</b>
<b>As Complicações Crônicas do Diabetes Mellitus</b>	<b>5</b>
<b>O Pé Diabético</b>	<b>6</b>
<b>Descrição da Tecnologia</b>	<b>6</b>
<b>Tecnologias Alternativas</b>	<b>7</b>
<b>Metodologia</b>	<b>8</b>
Busca por Evidência	9
Descrição e Análise da Qualidade das Revisões Sistemáticas Seleccionadas	9
Resultados	10
Cicatrização da úlcera diabética	11
Redução do tamanho da ferida	11
Risco de amputação maior	11
Risco de amputação menor	12
Segurança	12
<b>Discussão</b>	<b>13</b>
<b>Considerações Finais</b>	<b>14</b>
<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>15</b>

## Resumo

### Problema de Saúde

O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica caracterizada por aumento da concentração de glicose sanguínea (hiperglicemia). Sua prevalência nas áreas metropolitanas brasileiras é de 7,6%. O pé diabético é uma das complicações crônicas do DM mais sensível ao uso adequado de medidas preventivas, identificação precoce dos indivíduos sob risco e tratamento multidisciplinar. No Brasil, o pé diabético é uma causa importante de amputações de membros inferiores, além de ser a maior causa de hospitalizações prolongadas em diabéticos.

### Tecnologia

A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) é uma modalidade terapêutica que consiste na administração de oxigênio puro, por via respiratória, a um indivíduo colocado em uma câmara hiperbárica, na qual são aplicadas pressões superiores à pressão atmosférica padrão. A OHB é o tratamento universalmente aceito da doença descompressiva, da embolia gasosa ocupacional e da intoxicação grave pelo monóxido de carbono (CO).

### Objetivo

Revisão da literatura para avaliar a eficácia e a segurança da OHB como terapia adjuvante ao tratamento multidisciplinar convencional (TMC) do pé diabético, comparada ao TMC sem a OHB.

### Metodologia

Análise da evidência disponível em revisões sistemáticas. Para a eficácia, foi feita uma busca por revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados (ECCR) ou de estudos comparativos não-aleatorizados (ECNA). Foi selecionada uma revisão sistemática de cinco ECCR e uma revisão sistemática de quatro ECNA. Para a segurança, também foram consideradas as evidências procedentes de relatórios de sociedades de especialistas, estudos de coorte e séries de casos retrospectivas.

### Resultados

#### Eficácia

As duas revisões sistemáticas compreenderam 374 pacientes, 208 no grupo intervenção (OHB + TMC) e 166 no grupo controle (TMC). Quanto à cicatrização da úlcera, não houve diferença significativa entre os grupos tanto nos ECCR (RR = 4,78; IC 95%: 0,94 – 24,24) como nos ECNA (RR = 3,14; IC 95%: 0,86 – 11,47). Também não foi encontrada diferença significativa entre os grupos para a redução do tamanho da ferida (DMP = 6,80; IC 95%: -9,80 – 23,40). Foi observada uma redução significativa do risco de amputação maior no grupo tratado com OHB (RR = 0,31; IC 95%: 0,13 – 0,71), não havendo, contudo, diferença significativa em relação ao risco de amputação menor (RR = 2,20; IC 95%: 0,56 – 8,72).

#### Segurança

O efeito adverso mais comum parece ser o barotraumatismo da orelha média, com uma incidência de 2%. Os efeitos tóxicos do O<sub>2</sub>, com uma taxa de incidência de 0,01% a 0,04% das sessões, são o segundo efeito adverso mais frequente da OHB. A incidência de convulsões varia de 1 em 10.000 a 1 em 40.000 sessões.

#### Considerações Finais

A qualidade das evidências de eficácia como terapia adjuvante ao TMC das úlceras dos pés em diabéticos é fraca e os resultados são bastante inconsistentes. Os estudos encontrados apresentaram uma baixa qualidade metodológica e um tamanho amostral muito reduzido. Há alguma evidência de que a OHB diminui o risco de amputação maior em pacientes com úlceras diabéticas crônicas resistentes ao TMC. No entanto, são necessários novos estudos com qualidade metodológica para confirmar esses achados. Não foi demonstrado benefício significativo em relação à cicatrização da úlcera, redução do tamanho da ferida e redução do risco de amputação menor.

## Oxigenoterapia Hiperbárica no Tratamento de Úlceras dos Pés em Diabéticos (Pé Diabético)

### Introdução

O diabetes mellitus (DM) é um grupo de doenças metabólicas caracterizado por aumento da concentração de glicose sanguínea (hiperglicemia), decorrente de deficiência absoluta ou defeito da secreção de insulina, da diminuição da utilização da glicose associada à resistência à ação da insulina e do aumento da produção de glicose (POWERS, 2005; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007). Este distúrbio metabólico é classificado em duas categorias amplas, denominadas tipo 1 e tipo 2. Além dessas, há o diabetes gestacional e outros tipos específicos menos frequentes de diabetes mellitus resultantes de defeitos genéticos, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, efeitos adversos de medicamentos e síndromes genéticas eventualmente associadas ao diabetes (MASHARANI, 2007). O tipo 1 é caracterizado por deficiência absoluta de insulina por destruição das células beta do pâncreas produtoras desse hormônio (tipo 1A) ou por processo ainda desconhecido (tipo 1B). Já o tipo 2 é caracterizado por graus variáveis de resistência à insulina, diminuição da secreção do hormônio e aumento da produção endógena de glicose resultante de estimulação inadequada da liberação de insulina das células beta do pâncreas por hormônios intestinais (incretinas), liberados em resposta à ingestão de alimento (VILSBOLL e HOLST, 2004; POWERS, 2005; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Mundialmente, cerca de 90% dos indivíduos diabéticos apresentam o tipo 2 (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007; ALLGOT *et al.*, 2009).

No final da década de 1980, a prevalência média estimada era de 7,6% para o DM na população de 30 a 69 anos de idade, em nove áreas metropolitanas brasileiras (MALERBI e FRANCO, 1992). A importância do DM como problema de Saúde Pública pode ser dimensionada por sua contribuição como causa básica de 4% dos óbitos ocorridos em 2005 no país, excluídas as causas mal-definidas (DATASUS, 2008). Em 2000, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) havia 171 milhões de indivíduos com DM tipos 1 e 2 (cerca de 3% da população mundial), dos quais mais de 70% viviam nos países em desenvolvimento (WILD *et al.*, 2004). Estudos patrocinados pela OMS e Banco Mundial em 2006 sugeriram que o controle da glicemia e da pressão arterial e o manejo do pé diabético eram intervenções viáveis e altamente custo-efetivas no tratamento de DM: (NARAYAN *et al.*, 2006 *apud* UNWIN, 2008).

## As Complicações Crônicas do Diabetes Mellitus

A história natural do diabetes é marcada pelo aparecimento de complicações crônicas, responsáveis pela maior parte da morbidade e mortalidade associadas à doença. Estas complicações envolvem comprometimento vascular e neural. De forma simplificada, podem ser divididas em microvasculares, quando há comprometimento de pequenos vasos, como as arteríolas da retina (retinopatia), do glomérulo renal (nefropatia) e dos nervos periféricos (neuropatia); e macrovasculares, quando as grandes e médias artérias do coração (doença arterial coronariana), do cérebro (doença cerebrovascular) e dos membros inferiores (doença arterial periférica), são envolvidas. A presença de complicações vasculares associa-se a aumento significativo da incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência renal, cegueira e amputação de membros inferiores em indivíduos acometidos pelo DM em comparação à população geral (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; MASHARANI, 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2009). A Tabela 1 apresenta as complicações crônicas do DM.

**Tabela 1.** Complicações crônicas do diabetes mellitus

Microvascular	Macrovascular
Retinopatia não-proliferativa – RDNP (leve, moderada e intensa ou pré-proliferativa)	Doença cerebrovascular
Retinopatia proliferativa – RDP	Doença arterial coronariana
Maculopatia (associada à RDNP ou RDP)	Doença arterial periférica
Neuropatias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pé diabético*</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simétricas               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Polineuropatia diabética sensório-motora</li> <li>✓ Neuropatia diabética autonômica</li> </ul> </li> <li>• Assimétricas</li> <li>• Pé diabético*</li> </ul>	
Nefropatia	

\*Fatores neuropáticos e macrovasculares podem contribuir para a ocorrência de pé diabético.

Nota: modificada de Powers (2005), acrescida de informações de Brownlee *et al.* (2003), Porta e Allione (2004) e Tracy e Dyck (2008).

Os mecanismos do aparecimento destas complicações ainda não estão completamente esclarecidos, mas tem sido conclusivamente demonstrado que o controle intensivo da hiperglicemia crônica previne ou reduz o risco das complicações microvasculares (retinopatia, neuropatia, incluindo pé diabético, e nefropatia) em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2. Quanto às complicações macrovasculares, o controle da hiperglicemia crônica e de outros fatores de risco cardiovascular (hipertensão arterial, fumo e dislipidemia) pode reduzir, em pelo menos 50%, a incidência da doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e doença vascular periférica (POWERS, 2005; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

## O Pé Diabético

O pé diabético é provavelmente uma das complicações crônicas do DM mais sensível ao uso adequado de medidas preventivas, identificação precoce dos indivíduos sob risco e tratamento multidisciplinar (BROWNLEE *et al.*, 2003; MCINTOSH *et al.*, 2003), resultando de três fatores que predisõem ao dano tecidual: a) a neuropatia; b) a doença vascular periférica e c) a infecção, que frequentemente aparece como complicação das duas condições acima, tendo muitas vezes como porta de entrada as fissuras e as micoses entre os dedos (MCINTOSH *et al.*, 2003).

A neuropatia periférica sensorial resulta em redução ou perda da sensibilidade protetora dos pés, facilitando pequenos traumas repetitivos. A perda da propriocepção<sup>1</sup> afeta o controle postural, culminando em pressões do peso do corpo, podendo levar ao aparecimento de úlceras (POWERS, 2005; SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2005). Além disso, há redução da sudorese com tendência ao ressecamento cutâneo, podendo resultar em fissuras que podem abrir caminho para infecções. A doença vascular periférica provoca a redução do fluxo sanguíneo para o pé com sinais e sintomas variáveis de isquemia (POWERS, 2005; SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2005).

Em cerca de 80-90% dos diabéticos, as úlceras dos pés são decorrentes de neuropatia periférica, ao passo que, em menos de 15% dos casos, as úlceras são resultantes de isquemia por doença vascular periférica (KATSILAMBROS *et al.*, 2003; SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2005). Deste modo, conforme o mecanismo fisiopatológico predominante, o pé diabético pode ser classificado em neuropático, isquêmico ou misto – neuroisquêmico (VEDOLIN *et al.*, 2003; BRASILEIRO *et al.*, 2005).

No Brasil, o pé diabético é uma causa importante de amputações de membros inferiores, além de ser a maior causa de hospitalizações prolongadas em diabéticos (MILMAN *et al.*, 2001). Em estudo realizado no município do Rio de Janeiro, verificou-se que 76% das amputações não-traumáticas ocorreram em diabéticos (OLIVEIRA *et al.*, 2005). Pozzan *et al.* (2005) relataram, para oito capitais brasileiras, um coeficiente médio padronizado de amputação de membros inferiores em diabéticos de 209,2 por 100.000, cerca de 12 vezes maior que o mesmo coeficiente na população geral (17,1).

## Descrição da Tecnologia

A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) é uma modalidade terapêutica que consiste na administração de oxigênio puro (O<sub>2</sub> a 100%), por via respiratória, a um indivíduo colocado em uma câmara hiperbárica, na qual são aplicadas pressões superiores à pressão atmosférica padrão, que é

---

1. Sentido ou percepção, geralmente inconsciente, dos movimentos e da posição do corpo, especialmente dos membros, independente da visão; este sentido é originário primariamente de sensações originárias das terminações nervosas sensoriais nos músculos, tendões e cápsula fibrosa das juntas, que se associam à percepção do aparelho vestibular (Stedman's Medical Dictionary, 2000).



de 1 bar ou 1 atmosfera absoluta – ATA (BENNETT, 2006). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) define câmara hiperbárica utilizada em terapias de saúde como um equipamento estanque e de paredes rígidas resistente a uma pressão interna maior que 1,4 ATA, que encerra totalmente um ou mais seres humanos dentro de seus limites (ANVISA, 2008).

As câmaras hiperbáricas podem ser de dois tipos: multipaciente e monopaciente. Esta última permite apenas a acomodação de uma única pessoa, sendo pressurizada, em geral, diretamente com oxigênio puro (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 1995; PICHON-RIVIERE *et al.*, 2006). Por sua vez, a câmara multipaciente, de maior porte, tem capacidade para várias pessoas, simultaneamente, sendo pressurizada com ar comprimido. O oxigênio puro em uma câmara multipaciente é administrado aos pacientes com a ajuda de uma máscara facial, capuz ou tubo endotraqueal (PICHON-RIVIERE *et al.*, 2006). O espaço adicional neste tipo de câmara permite que profissionais de saúde assistam pacientes graves que requerem cuidados intensivos durante a sessão de OHB.

Uma sessão de OHB dura de 60 a 120 min. e compreende uma etapa de compressão lenta de 15 min., seguida por três ciclos de 30 min., no qual o paciente respira O<sub>2</sub> a 100% à pressão terapêutica de 2,2 a 2,8 ATA, alternados com intervalos de 5 min. em que o paciente respira ar natural e, finalmente, por uma etapa de decompressão lenta de 15 min. (KESSLER *et al.*, 2003; BENNETT, 2006; BIGA *et al.*, 2007).

No tratamento do pé diabético, as sessões geralmente são aplicadas uma ou duas vezes ao dia, sete ou cinco vezes por semana (FAGLIA *et al.*, 1996; FAGLIA *et al.*, 1998; MSAC, 2000; KESSLER *et al.*, 2003). O número total de sessões costuma variar de 20 a 50 (BITTERMAN e BITTERMAN, 2006).

## Tecnologias Alternativas

A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) tem sido proposta como terapia adjuvante ao tratamento multidisciplinar convencional do pé diabético, que inclui: 1) otimização do controle metabólico; 2) uso de antimicrobianos, curativos e remoção de tecido desvitalizado (desbridamento); 3) repouso sem apoiar o pé no chão e outras técnicas para aliviar o estresse mecânico sobre os pés; 4) atendimento de podologia, palmilhas e sapatos ortopédicos e 5) avaliação por cirurgião vascular e cirurgia de revascularização, quando indicada (ROECKL-WIEDMANN, BENNETT e KRANKE, 2005). Este manejo multidisciplinar pode ser aplicado ao cuidado do pé diabético de acordo com o risco de complicações, assim como ao tratamento das ulcerações e infecções e das emergências do pé diabético (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

As estratégias de prevenção de ulcerações dos pés e de sua complicação mais temida, as amputações, devem incluir: 1) avaliação anual dos pés dos diabéticos por pessoal treinado para identificar fatores de risco; 2) oferecimento de um programa educativo para cuidados dos pés de

acordo com as necessidades individuais e o risco de úlcera e amputação e 3) estabelecimento de um plano terapêutico negociado com os diabéticos, com base nos achados clínicos e na avaliação de risco (MCINTOSH *et al.*, 2003; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Segundo o Ministério da Saúde (2006), a classificação de risco do pé diabético, segundo os achados clínicos, deve ser feita conforme o Quadro 1.

**Quadro 1.** Classificação de risco do pé diabético.

Classificação	Achados
Sem risco adicional	Sem perda de sensibilidade Sem sinais de doença arterial periférica (pulsos palpáveis) Sem outros fatores de risco
Em risco	Presença de neuropatia Um único outro fator de risco
Alto risco	Diminuição da sensibilidade associada à deformidade nos pés ou evidência de doença arterial periférica Ulceração ou amputação prévia (risco muito elevado)
Com presença de ulceração ou infecção	Ulceração presente

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde (2006).

As intervenções recomendadas pelo Ministério da Saúde para o manejo do pé diabético de acordo com as categorias de risco são apresentadas no Anexo 1. Destaca-se a necessidade de uma equipe multidisciplinar treinada para prover cuidados com o pé diabético que deve incluir médicos com um interesse especial em pé diabético, profissionais capacitados para educação em saúde e indivíduos com treinamento formal em cuidados com os pés (geralmente podólogos ou enfermeiras treinadas).

## Metodologia

Na análise da evidência disponível sobre o uso da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de úlceras dos pés em diabéticos optou-se pelas evidências sintetizadas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados (ECCR) ou de estudos comparativos não-aleatorizados. Foram escolhidos os estudos que tiveram como comparador o tratamento multidisciplinar convencional das úlceras diabéticas (conforme definido no item anterior) e que avaliaram um dos seguintes desfechos: risco de amputação maior (amputação de membro inferior a partir do tornozelo ou acima – perna ou coxa), risco de amputação menor (amputação dos dedos dos pés), cicatrização da úlcera diabética e redução do tamanho da ferida.

Quanto à segurança, consideraram-se os eventos adversos relatados, independentemente da indicação clínica. Além dos ECCR e dos estudos comparativos não-aleatorizados, foram consideradas as evidências de segurança procedentes de relatórios de sociedades de especialistas, estudos de coorte e séries de casos retrospectivas.

## Busca por Evidência

Foi realizada uma busca por revisões sistemáticas na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores para a OHB, diabetes mellitus e as complicações de interesse (úlceras do pé, pé diabético, neuropatias diabéticas, angiopatias diabéticas, amputação), além de sinônimos não-oficiais. Foram selecionados para a análise apenas estudos em português, inglês e espanhol. Não foram feitas restrições de data. As revisões sistemáticas disponíveis foram avaliadas segundo a pertinência e qualidade, tendo sido utilizada para esse fim uma lista de critérios derivada dos estudos de Oxman e Guyatt (*apud* ROULEAU, MOQADEM e PINEAU, 2008).

## Descrição e Análise da Qualidade das Revisões Sistemáticas Selecionadas

Entre os quatorze estudos pré-selecionados na busca na Medline (via PubMed), sete foram excluídos por se tratarem de estudos de custo-efetividade e de impacto econômico (dois artigos), diretrizes terapêuticas (dois artigos), conferência de consenso de especialistas (um artigo), revisão narrativa (um artigo) e revisão sistemática em hebraico (um artigo). Não foi possível obter cópia de duas das sete revisões pré-selecionadas selecionadas (NEAL, 2001; GRAY e RATLIFF, 2006).

As cinco revisões sistemáticas selecionadas disponíveis (O'MEARA *et al.*, 2000; WANG *et al.*, 2003; KRANKE *et al.*, 2004; ROECKL-WIEDMANN, BENNETT e KRANKE, 2005; HINCHLIFFE *et al.*, 2008) foram avaliadas quanto a sua pertinência e qualidade, utilizando-se o *checklist* de avaliação de Oxman e Guyatt (*apud* ROULEAU, MOQADEM e PINEAU, 2008).

As revisões sistemáticas de O'Meara *et al.* (2000), Kranke *et al.* (2004) e Hinchliffe *et al.* (2008) foram excluídas. A revisão sistemática de Kranke *et al.* (2004) foi excluída por ter sido posteriormente atualizada pela revisão de Roeckl-Wiedmann, Bennett e Kranke (2005), com a adição dos resultados do ensaio clínico de Kessler *et al.* (2003). As revisões sistemáticas de O'Meara *et al.* (2000) e a de Hinchliffe *et al.* (2008) não tiveram como foco a OHB, compreendendo múltiplas intervenções para a prevenção e ou tratamento das úlceras dos pés em diabéticos. Os autores não agregaram os achados dos estudos primários e as conclusões não se apoiaram em uma síntese adequada das evidências. Todos os estudos primários considerados por estas duas revisões foram incluídos na revisão sistemática com de Roeckl-Wiedmann, Bennett e Kranke (2005). Portanto foram incluídas nesse estudo duas revisões sistemáticas, a de Roeckl-Wiedmann, Bennett e Kranke (2005) e a de Wang *et al.* (2003).

A qualidade metodológica da revisão de Roeckl-Wiedmann, Bennett e Kranke (2005), de acordo com o *checklist* de avaliação de Oxman e Guyatt (*apud* ROULEAU, MOQADEM e PINEAU, 2008), foi avaliada como alta, enquanto a qualidade metodológica da revisão de Wang *et al.* (2003) foi avaliada como baixa. Ainda assim, essa revisão foi incluída nessa análise, por incluir estudos que não foram incluídos na revisão de Roeckl-Wiedmann, Bennett e Kranke (2005) e por

preencher o critério de inclusão adotado nesse informe, que previa também a análise de revisões de estudos comparativos não-aleatorizados e não exclusivamente ECCR.

A revisão sistemática de Roeckl-Wiedmann, Bennett e Kranke (2005) compreendeu cinco ECCR (DOCTOR, PANDYA e SUPE, 1992; FAGLIA *et al.*, 1996; LIN, CHEN e NIU, 2001; ABIDIA *et al.*, 2003; KESSLER *et al.*, 2003), encontrados após busca em diversas bases eletrônicas de dados até 2003. Os ECCR incluídos compararam o efeito da OHB como terapia adjuvante ao tratamento multidisciplinar convencional versus o tratamento multidisciplinar convencional sem OHB. Nos estudos de Lin, Chen e Niu (2001) e de Abidia *et al.* (2003), o grupo controle recebeu, além do tratamento multidisciplinar convencional, terapia placebo (terapia com ar). Contudo, o estudo de Lin, Chen e Niu (2001) não apresentou os desfechos de interesse para este informe. Somente um dos três ECCR que avaliaram o risco de amputação maior deixou claro que a decisão de amputar foi tomada com mascaramento do tratamento, o que é uma fonte potencial de viés.

A revisão sistemática de Wang *et al.* (2003) incluiu quatro estudos comparativos não-aleatorizados (BARONI *et al.*, 1987; ORIANI *et al.*, 1990; ZAMBONI *et al.*, 1997; FAGLIA *et al.*, 1998). Essa revisão incluiu dois estudos de série de casos. Os autores não calcularam medida sumária para nenhum desfecho. Foram calculadas medidas sumárias (RR) para cicatrização da úlcera diabética e risco de amputação maior, a partir de dados extraídos diretamente dos estudos primários (ensaios clínicos não aleatorizados). Foi utilizado o software RevMan 5.0.16 (THE NORDIC COCHRANE CENTRE, 2008). Não obstante, não foram apreciadas neste cálculo as séries de casos incluídas na revisão de Wang *et al.* (2003). Além disso, foi incluído o estudo comparativo não-aleatorizado de Kalani *et al.* (2002) que não estava presente na revisão de Wang *et al.* (2003).

No Anexo 2 são apresentadas as características principais (objetivos; estratégias de busca e procedimentos de seleção; critérios de inclusão/exclusão; estudos incluídos) das duas revisões sistemáticas incluídas neste informe.

## Resultados

As duas revisões sistemáticas (WANG *et al.*, 2003; ROECKL-WIEDMANN, BENNETT e KRANKE, 2005) compreenderam 374 pacientes diabéticos com úlceras dos pés, 208 no grupo intervenção (OHB + tratamento multidisciplinar convencional) e 166 no grupo controle (tratamento multidisciplinar convencional).

Os critérios de inclusão de pacientes e os protocolos de OHB adotados pelos nove estudos primários considerados foram muito variáveis. Entre os ECCR, Abidia *et al.* (2003) incluíram somente pacientes com pé diabético isquêmico, enquanto Kessler *et al.* (2003) selecionaram pacientes com pé diabético neuropático e Doctor, Pandya e Supe (1992) e Faglia *et al.* (1996) incluíram pacientes com úlceras decorrentes de mecanismos fisiopatológicos variados. Apesar disso, todos estes quatro estudos selecionaram pacientes com úlceras crônicas que não

responderam ao tratamento multidisciplinar convencional ou que chegaram aos centros de referência com doença avançada.

O número de sessões de OHB variou entre os diferentes ECCR. Kessler *et al.* (2003) utilizaram 20 sessões, Abidia *et al.* (2003) 30 sessões e Faglia *et al.* (1996) uma média de 38 sessões de OHB de 90 min. O ensaio de Doctor, Pandya e Supe (1992) foi uma exceção, por haver utilizado somente quatro sessões de OHB de 45 min.

No Anexo 3 são sintetizados os resultados de eficácia e de segurança das duas revisões sistemáticas selecionadas.

### **Cicatrização da úlcera diabética**

Dois ECCR, envolvendo 46 pacientes (24 no grupo intervenção e 22 no grupo controle), relataram a proporção de cicatrização da ferida diabética em quatro semanas (KESSLER *et al.*, 2003) ou seis semanas (ABIDIA *et al.*, 2003) após OHB. No grupo submetido à OHB, sete pacientes (7/24 = 29%) apresentaram completa cicatrização da úlcera, mas somente um no grupo controle (1/22 = 5%). O intervalo de confiança do risco relativo indicou que a diferença observada não foi significativa (RR = 4,78; IC 95%: 0,94 – 24,24).

Por sua vez, três estudos comparativos não-aleatorizados também relataram este desfecho (BARONI *et al.*, 1987; ZAMBONI *et al.*, 1997; KALANI *et al.*, 2002). No grupo submetido à OHB, 33 pacientes (33/40 = 83%) apresentaram completa cicatrização da úlcera versus 12 pacientes no grupo controle (12/36 = 33%). A heterogeneidade entre estes estudos foi elevada ( $I^2 = 63\%$ ). Além disso, a diferença observada entre o grupo intervenção e o grupo controle não foi significativa (RR = 3,14; IC 95%: 0,86 – 11,47).

### **Redução do tamanho da ferida**

Dois ECCR, envolvendo 46 pacientes (24 no grupo intervenção e 22 no grupo controle), relataram a redução do tamanho da ferida após quatro semanas (KESSLER *et al.*, 2003) e seis meses (ABIDIA *et al.*, 2003). Somente o estudo de Kessler *et al.* (2003) apresentou dados (média e desvio-padrão) que permitiram uma análise estatística formal por meio do cálculo da diferença de médias ponderadas (DMP). Ao final do seguimento de quatro semanas, KESSLER *et al.* (2003) não encontraram diferença significativa entre o grupo intervenção e o grupo controle (DMP = 6,80; IC 95%: -9,80 – 23,40). Abidia *et al.* (2003) relataram não ter encontrado diferença significativa na redução da mediana do tamanho da ferida entre os dois grupos.

### **Risco de amputação maior**

Três ECCR, envolvendo 118 pacientes (60 no grupo intervenção e 58 no grupo controle) relataram o risco de amputação maior (DOCTOR, PANDYA e SUPE, 1992; FAGLIA *et al.*, 1996;

ABIDIA *et al.*, 2003). Seis pacientes (6/60 = 10%) do grupo tratado com OHB e dezenove pacientes (19/58 = 33%) do grupo controle foram submetidos à amputação maior. Foi observada uma redução significativa do risco de amputação maior no grupo tratado com OHB (RR = 0,31; IC 95%: 0,13 - 0,71).

Além disso, cinco estudos comparativos não-aleatorizados abrangendo 271 pacientes (153 no grupo intervenção e 118 no grupo controle) também relataram o risco de amputação maior. Entre os pacientes tratados com OHB, quatorze (14/153 = 9%) foram submetidos à amputação maior versus 37 no grupo controle (37/118 = 31%). O grupo intervenção apresentou uma redução significativa do risco de amputação maior frente ao grupo controle (RR = 0,33; IC 95%: 0,19 - 0,58).

### Risco de amputação menor

Dois ECCR, envolvendo 48 pacientes (24 no grupo intervenção e 24 no grupo controle) relataram o risco de amputação menor (DOCTOR, PANDYA e SUPE, 1992; ABIDIA *et al.*, 2003). No grupo tratado com OHB, cinco pacientes (5/24 = 21%) foram submetidos a procedimentos de amputação menor versus dois pacientes no grupo controle (2/24 = 8%). O intervalo de confiança do risco relativo indicou que a diferença observada não foi significativa (RR = 2,20; IC 95%: 0,56 - 8,72).

### Segurança

Em razão de sua natureza específica, a OHB tem riscos adicionais relacionados às câmaras e acessórios (câmaras, tubulações, compressores, cilindros de gases), ao ambiente hiperbárico, às misturas gasosas artificiais inaladas e aos equipamentos médicos utilizados no interior das câmaras hiperbáricas. Estes riscos podem afetar tanto os pacientes como os profissionais de saúde envolvidos no processo terapêutico (KOT, HOUMAN e GOUGH-ALLEN, 2006). Assim, a ANVISA enquadra as câmaras hiperbáricas utilizadas em terapias de saúde na classe III – alto risco (ANVISA, 2008), tendo determinado os requisitos necessários para a estrutura física dos Serviços de Medicina Hiperbárica (ANVISA, 2002).

Os riscos específicos associados à OHB podem resultar em efeitos adversos que são classificados de acordo com o parâmetro físico responsável pela sua manifestação:

- Alterações da pressão durante o tratamento (compressão e descompressão), com efeitos nas cavidades corporais fechadas preenchidas com gases, impedidas de equalizar sua pressão interna com as alterações da pressão ambiente – barotraumatismo, que acomete mais frequentemente a orelha média, mas que também pode atingir os seios paranasais obstruídos e os pulmões (ROQUE e SIMÃO, 2006);

- Elevada pressão parcial de O<sub>2</sub> nas misturas gasosas inalatórias, resultando em toxicidade para os pulmões, sistema nervoso central e olhos (BITTERMAN e BITTERMAN, 2006);
- Espaço confinado com a possibilidade de reações claustrofóbicas (KOT, HOUMAN e GOUGH-ALLEN, 2006).

As evidências sobre efeitos adversos identificadas são procedentes de estudos de coorte, séries de casos retrospectivas e relatórios de sociedades de especialistas. (Anexo 4). As estimativas de incidência destes efeitos são pouco precisas. O efeito adverso mais comum parece ser o barotraumatismo auditivo, mais especificamente da orelha média, com uma incidência de 2% (UHMS *apud* BIGA *et al.*, 2007). Os efeitos tóxicos do O<sub>2</sub>, com uma taxa de incidência de 1 em 10.552 sessões (0,01%) a 1 em 2.844 sessões (0,04%) são o segundo efeito adverso mais frequente da OHB (Anexo 4). Muitas séries de casos descrevem manifestações oculares pela toxicidade do O<sub>2</sub> em pacientes expostos a protocolos de tratamento prolongado e repetitivo de OHB. Contudo, em razão da heterogeneidade destes estudos e da falta de informações detalhadas em muitos deles, não é possível realizar uma síntese que permita uma conclusão sobre os limites de segurança (tempo máximo de exposição para diferentes pressões de O<sub>2</sub>). Uma pequena piora transitória da miopia (-1,0 - -0,5 D) é a manifestação ocular mais frequentemente relatada nos protocolos usuais da OHB para doenças crônicas - 20 a 50 sessões (BITTERMAN e BITTERMAN, 2006).

Os efeitos tóxicos do O<sub>2</sub> para o sistema nervoso central são os efeitos adversos mais temidos. Não há um consenso quanto aos sintomas mais comuns dessa toxicidade, destacando-se as convulsões, as mioclonias, as náuseas, a tonteira e o zumbido. A incidência de convulsões nas grandes séries de casos varia de 1 em 10.000 a 1 em 40.000 sessões. Ao contrário dos pacientes com pé diabético, os pacientes com gangrena gasosa parecem ter um alto risco de convulsões (Anexo 4).

## Discussão

A OHB foi introduzida como terapia adjuvante ao tratamento de úlceras crônicas, incluindo as úlceras dos pés em diabéticos, há cerca de 40 anos. Ela é uma modalidade terapêutica amplamente disponível nos EUA, Canadá, Rússia, China e Cuba, mas seu uso é menos difundido na Europa, Austrália e Nova Zelândia (BENNETT, 2006). Contudo, mesmo naqueles países, sua aplicação como terapia de rotina ainda é bastante controversa (ROECKL-WIEDMANN, BENNETT e KRANKE, 2005).

No Brasil, a OHB é restrita a um número pequeno de centros especializados, com destaque para os hospitais da Marinha, em virtude de seu uso consagrado no tratamento da doença descompressiva e da embolia gasosa em mergulhadores.

A qualidade das evidências de eficácia da OHB como terapia adjuvante ao tratamento convencional das úlceras dos pés em diabéticos é fraca e os resultados são inconsistentes. Os quatro ECCR e os cinco estudos comparativos não-aleatorizados aqui considerados tiveram um tamanho amostral muito reduzido, tendo a maioria deles dado pouca atenção à descrição dos aspectos metodológicos. Essa fraqueza metodológica se fez notar especialmente nos estudos comparativos não-aleatorizados, cujos resultados são seguramente incertos. Os critérios de inclusão relativos à gravidade e ao tamanho da úlcera foram muito variáveis entre os estudos. Os desfechos mensurados também tiveram uma considerável heterogeneidade, dificultando a síntese das evidências. Nenhum dos estudos discutiu como inserir a OHB no tratamento multidisciplinar do pé diabético de maneira mais efetiva e nem determinou o melhor momento de iniciar esta terapia adjuvante.

Não foi demonstrado benefício significativo em relação à cicatrização da úlcera, redução do tamanho da ferida ou redução do risco de amputação menor.

Há uma evidência fraca de que a OHB diminui o risco de amputação maior em pacientes com úlceras diabéticas crônicas resistentes ao tratamento convencional. No entanto, os estudos utilizados nas revisões tinham baixa qualidade metodológica e eram clinicamente heterogêneos, o que limita as conclusões quanto aos benefícios do uso dessa tecnologia na prevenção da amputação maior. Estudos futuros bem conduzidos poderão vir a alterar significativamente as estimativas de eficácia da OHB. Nesse sentido, merecem ser aguardados os resultados de um ECCR em andamento, financiado pela Comissão Europeia (COST B14, 2008).

## Considerações Finais

A revisão da literatura sobre a aplicação da OHB no tratamento adjuvante das úlceras dos pés em diabéticos identificou duas revisões sistemáticas com oito ensaios clínicos controlados com ou sem randomização de reduzido tamanho amostral. Além disso, foi identificado um ensaio clínico não randomizado que não havia sido incluído nessas revisões. Os estudos avaliados apresentaram problemas metodológicos que tornaram difícil a síntese das evidências.

Embora haja alguma evidência de que a OHB diminua o risco de amputação maior em pacientes com úlceras diabéticas resistentes ao tratamento convencional, há a necessidade de confirmação deste benefício em ensaios clínicos controlados randomizados (ECCR) de boa qualidade metodológica e com bom tamanho amostral.

A implementação de Serviços de Medicina Hiperbárica em número suficiente para atender à grande demanda de uma complicação relativamente frequente de uma das doenças mais comuns da população adulta brasileira requer recursos adicionais, além de planejamento. O uso alternativo destes recursos em cuidados básicos do diabético, em especial a implementação de



equipes multidisciplinares com experiência e interesse no pé diabético, parece muito mais oportuno.

As ações preventivas e o tratamento das úlceras dos pés por equipe multidisciplinar ainda não atingiram toda a população-alvo em nosso país, tendo em consideração as altas taxas de amputações de membros inferiores em diabéticos no Brasil (POZZAN *et al.*, 2005). Muitos serviços de saúde ainda não realizam a avaliação regular da sensibilidade dos pés (GAMBA *et al.*, 2004).

Diante da fraca evidência atualmente disponível, a ampliação do acesso dos diabéticos ao tratamento multidisciplinar, reduzindo a incidência de úlceras dos pés e minimizando suas complicações, em especial as amputações de perna e coxa, é a estratégia mais efetiva a ser adotada.

## Referências Bibliográficas

- ABIDIA, A., *et al.* The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. **Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.**, v.25, n.6, Jun, p.513-518. 2003.
- ALLGOT, B., *et al.* **Diabetes e-Atlas – Types of diabetes**. Brussels: International Diabetes Federation. 2009. Disponível em: <http://www.eatlas.idf.org/Types%5Fof%5Fdiabetes/>. Acesso em: 06/03/2009.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Clinical Practice Recommendations **Diabetes Care**, v.32 Suppl 1, Jan, p.S1-98. 2009.
- ANVISA. **Resolução – RDC nº 50, de 21 de fevereiro de 2002**. DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. 2002.
- \_\_\_\_\_. **Riscos nos serviços de Medicina Hiperbárica** GERÊNCIA-GERAL DE TECNOLOGIA EM SERVIÇOS DE SAÚDE E GERÊNCIA-GERAL DE TECNOLOGIA DE PRODUTOS PARA A SAÚDE. 2008.
- BARONI, G., *et al.* Hyperbaric oxygen in diabetic gangrene treatment. **Diabetes Care**, v.10, n.1, Jan-Feb, p.81-86. 1987.
- BENNETT, M. H. **The evidence basis of diving and hyperbaric medicine – a synthesis of the high level clinical evidence with meta-analysis**. Prince of Wales Clinical School, University of New South Wales, Sydney, 2006.
- BIGA, J., *et al.* **Oxygénothérapie hyperbare**. Haute Autorité de santé/Service évaluation des actes professionnels. 2007. Disponível em: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport\\_oxygenotherapie.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_oxygenotherapie.pdf). Acesso em: 02/10/2008.
- BITTERMAN, N.; BITTERMAN, H. Oxygen toxicity. In: D. MATHIEU (Ed.). **Handbook on Hyperbaric Medicine**. Dordrecht, Países Baixos: Springer, 2006. p.731-765
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diabetes Mellitus**. Brasília: Ministério da Saúde, v.16. 2006. 64 p. (Cadernos de Atenção Básica. Série A. Normas e Manuais Técnicos)
- BRASILEIRO, J. L., *et al.* Pé diabético: aspectos clínicos. **J. Vasc. Bras.**, v.4, n.1, p.11-21. 2005.
- BROWNLEE, M., *et al.* Complications of diabetes mellitus. In: P. R. LARSEN, H. M. KRONENBERG, *et al.* (Ed.). **Williams Textbook of Endocrinology**. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Science, 2003. p.1509-1584
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Resolução CFM Nº 1.457/95**, v. D.O.U. de 19/10/95 – Seção I, p.16585. 1995.
- COST B14. **Evaluation of Hyperbaric Oxygen Therapy in the treatment of diabetic foot lesion**. 2008. Disponível em: [http://www.oxy.net.org/02COSTinfo/Public/DFL\\_Protocol.pdf](http://www.oxy.net.org/02COSTinfo/Public/DFL_Protocol.pdf). Acesso em: 19/12/2008.
- DATASUS. **Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM**: Ministério da Saúde. 2008. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obtuf.def>. Acesso em: 10/10/2008.
- DOCTOR, N.; PANDYA, S.; SUPE, A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. **J. Postgrad. Med.**, v.38, n.3, Jul-Sep, p.112-114, 111. 1992.

- FAGLIA, E., *et al.* Change in major amputation rate in a center dedicated to diabetic foot care during the 1980s: prognostic determinants for major amputation. **J. Diabetes Complications**, v.12, n.2, Mar-Apr, p.96-102. 1998.
- \_\_\_\_\_. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. **Diabetes Care**, v.19, n.12, Dec, p.1338-1343. 1996.
- GAMBA, M. A., *et al.* Amputações de extremidades inferiores por diabetes mellitus: estudo caso-controle **Rev. Saude Publica**, v.38, n.3, Jun, p.399-404. 2004.
- GRAY, M.; RATLIFF, C. R. Is hyperbaric oxygen therapy effective for the management of chronic wounds? **J. Wound. Ostomy Continence Nurs.**, v.33, n.1, Jan-Feb, p.21-25. 2006.
- HINCHLIFFE, R. J., *et al.* A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. **Diabetes Metab. Res. Rev.**, v.24 Suppl 1, May-Jun, p.S119-144. 2008.
- JADAD, A. R., *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control. Clin. Trials**, v.17, n.1, Feb, p.1-12. 1996.
- KALANI, M., *et al.* Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. **J. Diabetes Complications**, v.16, n.2, Mar-Apr, p.153-158. 2002.
- KATSILAMBROS, N., *et al.* **Atlas of the Diabetic Foot**. Chichester, England: John Wiley & Sons. 2003
- KESSLER, L., *et al.* Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. **Diabetes Care**, v.26, n.8, Aug, p.2378-2382. 2003.
- KOT, J.; HOUMAN, R.; GOUGH-ALLEN, R. Safety in hyperbaric medicine. In: D. MATHIEU (Ed.). **Handbook on Hyperbaric Medicine**. Dordrecht, Países Baixos: Springer, 2006. p.691-711
- KRANKE, P., *et al.* Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. **Cochrane Database Syst. Rev.**, n.2, p.CD004123. 2004.
- LIN, T.; CHEN, S.; NIU, K. The vascular effects of hyperbaric oxygen therapy in treatment of early diabetic foot. **Undersea Hyperb. Med.**, v.28 Suppl, p.63. 2001.
- MALERBI, D. A.; FRANCO, L. J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. **Diabetes Care**, v.15, n.11, Nov, p.1509-1516. 1992.
- MASHARANI, U. Diabetes mellitus & hypoglycemia. In: S. J. MCPHEE, M. A. PAPADAKIS, *et al.* (Ed.). **Current Medical Diagnosis & Treatment** 46th ed. New York: McGraw Hill Medical, 2007. p.1219-1265
- MCINTOSH, A., *et al.* **Prevention and Management of Foot Problems in Type 2 Diabetes: Clinical Guidelines and Evidence**. Sheffield: University of Sheffield. 2003
- MILMAN, M. H. S. A., *et al.* Pé diabético: avaliação da evolução e custo hospitalar de pacientes internados no Conjunto Hospitalar de Sorocaba. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v.45, n.5, p.447-451. 2001.
- MSAC. **Hyperbaric Oxygen Therapy**. Medicare Services Advisory Committee. Canberra, p.xvi; 131. 2000. (MSAC applications 1018 - 1020). Disponível em: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/959C48A63A8AFD3ECA25745D0080A829/\\$File/1018%20-%201020%20-%20Hyperbaric%20Oxygen%20Therapy%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/959C48A63A8AFD3ECA25745D0080A829/$File/1018%20-%201020%20-%20Hyperbaric%20Oxygen%20Therapy%20Report.pdf). Acesso em: 07/12/2008.
- NEAL, M. S. Benefits of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot lesions. **J. Wound Care**, v.10, n.1, Jan, p.507-509. 2001.
- O'MEARA, S., *et al.* Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. **Health Technol. Assess.**, v.4, n.21, p.1-237. 2000.
- OLIVEIRA, A. F., *et al.* **Amputações de membros inferiores: comparação entre SIH/SUS e um sistema de vigilância sentinela no município do Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro: Secretaria Municipal de Saúde e Universidade do Estado do Rio de Janeiro. 2005. Disponível em: <http://www.saude.rio.rj.gov.br/media/AmputacoesSIH.ppt>. Acesso em: 17/11/2008.
- ORIANI, G., *et al.* Hyperbaric oxygen therapy in diabetic gangrene. **J. Hyperbaric Med.**, v.5, n.3, p.171-175. 1990.

- PICHON-RIVIERE, A., *et al.* **Oxigenoterapia hiperbárica: Utilidad Diagnóstica e Indicaciones.** Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Buenos Aires. 2006. (Nº 94). Disponível em: [http://www.iecs.org.ar/iecs-visor-publicacion.php?cod\\_publicacion=389&origen\\_publicacion=publicaciones](http://www.iecs.org.ar/iecs-visor-publicacion.php?cod_publicacion=389&origen_publicacion=publicaciones). Acesso em: 15/08/2008.
- PORTA, M.; ALLIONE, A. Current approaches and perspectives in the medical treatment of diabetic retinopathy. **Pharmacol. Ther.**, v.103, n.2, Aug, p.167-177. 2004.
- POWERS, A. C. Diabetes mellitus. In: D. L. KASPER, E. BRAUNWALD, *et al.* (Ed.). **Harrison's Principles of Internal Medicine.** 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005
- POZZAN, R., *et al.* **Amputação de membros inferiores em diferentes capitais brasileiras no período de 1997 a 2001.** Rio de Janeiro: Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro e Universidade do Estado do Rio de Janeiro. 2005. Disponível em: <http://www.saude.rio.rj.gov.br/media/AmputacoesCapitais.ppt>. Acesso em: 17/11/2008.
- ROECKL-WIEDMANN, I.; BENNETT, M.; KRANKE, P. Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. **Br. J. Surg.**, v.92, n.1, Jan, p.24-32. 2005.
- ROQUE, F.; SIMÃO, A. Barotraumatism. In: D. MATHIEU (Ed.). **Handbook on Hyperbaric Medicine.** Dordrecht, Países Baixos: Springer, 2006. p.715-729
- ROULEAU, G.; MOQADEM, K.; PINEAU, G. **Indications de l'oxygénothérapie hyperbare: Mise à jour.** Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Montreal, p.1-94. 2008. Disponível em: <http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/download.php?f=978132c4fe441a8c2fccc1ca92580f5b>. Acesso em: 10/12/2008.
- SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO. **Manual do pé diabético.** 2005. Disponível em: [http://www.saude.rio.rj.gov.br/media/Diabetes\\_Manual%20do%20pe%20diabetico.pdf](http://www.saude.rio.rj.gov.br/media/Diabetes_Manual%20do%20pe%20diabetico.pdf). Acesso em: 17/11/2008.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Tratamento e acompanhamento do Diabetes mellitus – Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes.** São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes 2007
- Stedman's Medical Dictionary.** 27th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000
- THE NORDIC COCHRANE CENTRE. **Review Manager (RevMan)** Copenhagen: The Cochrane Collaboration. 2008.
- TRACY, J. A.; DYCK, P. J. The spectrum of diabetic neuropathies. **Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.**, v.19, n.1, Feb, p.1-26, v. 2008.
- UNWIN, N. The diabetic foot in the developing world. **Diabetes Metab. Res. Rev.**, v.24 Suppl 1, May-Jun, p.S31-33. 2008.
- VEDOLIN, A. C., *et al.* Pé diabético: estudo comparativo entre diferentes formas de apresentação clínica e tratamentos. **Rev. Angiol. Cir. Vasc.**, v.12, n.1, p.15-21. 2003.
- VILSBOLL, T.; HOLST, J. J. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. **Diabetologia**, v.47, n.3, Mar, p.357-366. 2004.
- WANG, C., *et al.* Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. **Arch. Surg.**, v.138, n.3, Mar, p.272-279; discussion 280. 2003.
- WATTEL, F., *et al.* Hyperbaric oxygen therapy in chronic vascular wound management. **Angiology**, v.41, n.1, Jan, p.59-65. 1990.
- \_\_\_\_\_. Hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot lesions: search for healing predictive factors. **J. Hyperbaric Med.**, v.6, n.4, p.263-268. 1991.
- WILD, S., *et al.* Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, v.27, n.5, May, p.1047-1053. 2004.
- ZAMBONI, W. A., *et al.* Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds: a prospective study. **Undersea Hyperb. Med.**, v.24, n.3, Sep, p.175-179. 1997.

### Anexo 1. Intervenções recomendadas para o manejo do pé diabético de acordo com as categorias de risco, segundo Ministério da saúde

Classificação	Intervenções recomendadas
Sem risco adicional	Elaborar um plano individualizado de manejo que inclua orientações sobre cuidados com os pés
Em risco	Agendar consultas de revisão a cada 6 meses com uma equipe multidisciplinar capacitada para cuidar do pé diabético. Em cada consulta, deve-se: <ul style="list-style-type: none"> <li>• inspecionar ambos os pés - assegurar cuidado de problemas identificados quando indicado</li> <li>• avaliar os calçados que o paciente usa - fornecer orientações adequadas</li> <li>• aprimorar os conhecimentos do paciente sobre como cuidar do seu pé diabético</li> </ul>
Alto risco	Agendar consultas de revisão a cada 3-6 meses com uma equipe multidisciplinar capacitada para cuidar do pé diabético. Em cada consulta, deve-se: <ul style="list-style-type: none"> <li>• inspecionar ambos os pés - assegurar cuidado dos problemas identificados quando indicado</li> <li>• avaliar os calçados que o paciente usa - fornecer orientações adequadas e, quando indicado, palmilhas e sapatos especiais</li> <li>• considerar a necessidade de avaliação vascular ou encaminhamento para especialista</li> <li>• avaliar e assegurar o fornecimento de uma orientação mais intensiva sobre cuidados com o pé diabético</li> </ul>
Com presença de ulceração ou infecção (incluindo emergências do pé diabético)	Encaminhar para uma equipe multidisciplinar de atenção ao pé diabético em um prazo de 24 horas para manejar adequadamente os ferimentos, com curativo e desbridamento, conforme indicado: <ul style="list-style-type: none"> <li>• avaliar a indicação de antibioticoterapia sistêmica (frequentemente a longo prazo) para celulite ou infecção óssea. O tratamento de primeira linha consiste em penicilinas genéricas, macrolídeos, clindamicina e/ou metronidazol, conforme indicado, e ciprofloxacina ou amoxicilina-clavulanato como antibióticos de segunda linha.</li> <li>• otimizar a distribuição da pressão, aplicando a imobilização, quando indicado</li> <li>• investigar a insuficiência vascular, encaminhando para tratamento em centro de referência</li> <li>• sondar o comprometimento do osso para a suspeita de osteomielite, incluindo diagnóstico de imagem e biópsia, quando indicados</li> <li>• assegurar um controle adequado da glicemia</li> <li>• encaminhar para cuidados especiais (podólogo e sapatos ortopédicos)</li> <li>• discutir individualmente sobre a prevenção de recorrências, após a cicatrização da úlcera</li> </ul>

Fonte: Ministério da Saúde, 2006

## Anexo 2. Características das revisões sistemáticas utilizadas na obtenção de evidências de eficácia e de segurança da oxigenoterapia hiperbárica (OHB) no tratamento de úlceras diabéticas dos membros inferiores (pé diabético)

Estudo	Objetivos	Estratégias de busca e procedimentos de seleção	Crítérios de inclusão/exclusão	Estudos incluídos
Roeckl-Wiedmann, Bennett e Kranke (2005)  Este estudo é uma extensão da revisão de Kranke <i>et al.</i> (2004) com a adição dos resultados do ensaio clínico de Kessler <i>et al.</i> (2003)	Avaliar o impacto da OHB no manejo de úlceras crônicas por meio das evidências demonstradas pelos ensaios clínicos controlados randomizados (ECCR). Somente as úlceras diabéticas foram aqui consideradas.	⇒Busca nas bases eletrônica de dados Medline (1966-2003), Embase (1974-2003), CENTRAL Cochrane (1988-2003) e DORCTIHM <sup>2</sup> (1998-2003); busca manual (livros-texto, periódicos, anais de congressos); busca nas citações dos estudos encontrados; opinião de especialistas ⇒Seleção independente dos estudos pelos três autores ⇒Qualidade metodológica dos estudos avaliada pela escala de Jadad <i>et al.</i> (1996), acrescida de avaliação da alocação sigilosa	⇒Crítérios de inclusão: ECCR que compararam o efeito da OHB, como terapia adjuvante ao tratamento multidisciplinar convencional <sup>3</sup> versus o tratamento multidisciplinar convencional isolado ou associado à terapia placebo (terapia com ar) ⇒Crítérios de exclusão: alocação não aleatorizada; OHB tópica; estudos com animais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doctor, Pandya e Supe (1992)</li> <li>• Faglia <i>et al.</i> (1996)</li> <li>• Lin, Chen e Niu (2001)<sup>4</sup></li> <li>• Kessler <i>et al.</i> (2003)</li> <li>• Abidia <i>et al.</i> (2003)</li> </ul>
Wang <i>et al.</i> (2003)	⇒Avaliar as evidências de benefício da OHB como terapia adjuvante ao tratamento convencional na cicatrização de diversos tipos de ferida (somente as úlceras diabéticas foram aqui consideradas). ⇒Avaliar os efeitos adversos da OHB (outros objetivos não foram considerados).	⇒Inspeção das bibliografias de revisões sistemáticas existentes e atualização da literatura por meio de uma busca na base eletrônica de dados Medline (1998-2001); opinião de especialistas	⇒Crítérios de inclusão: estudos primários com ≥ 5 pacientes, publicados em inglês, que avaliaram o uso da OHB no tratamento de feridas e relataram desfechos clínicos (mortalidade, amputação, cicatrização, tempo de hospitalização e controle de infecção). Todos os desenhos de estudo foram aceitos. ⇒Crítérios de exclusão: resumos de anais de Congresso que não relataram os dados primários; estudos com animais; artigos de revisão	⇒ECCR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faglia <i>et al.</i> (1996)</li> <li>• Doctor, Pandya e Supe (1992)</li> </ul> ⇒Estudos comparativos não-aleatorizados: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faglia <i>et al.</i> (1998)</li> <li>• Zamboni <i>et al.</i> (1997)</li> <li>• Baroni <i>et al.</i> (1987)</li> <li>• Oriani <i>et al.</i> (1990)</li> </ul> ⇒Séries de casos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wattel <i>et al.</i> (1990)</li> <li>• Wattel <i>et al.</i> (1991)</li> </ul>

2. *The Database of Randomised Controlled Trials In Hyperbaric Medicine*, base de dados específica de ensaios clínicos controlados randomizados de medicina hiperbárica (disponível em: <http://www.hboevidence.com/>).

3. O tratamento multidisciplinar convencional do pé diabético na maioria dos estudos incluiu a otimização do controle metabólico, uso de antimicrobianos, curativos e desbridamento, atendimento de podologia, palmilhas e sapatos ortopédicos e avaliação por cirurgião vascular.

4. Estudo publicado na forma de resumo de anais de Congresso cujo desfecho secundário avaliado (aumento da tensão de oxigênio transcutâneo) não foi aqui considerado.

## Anexo 3. Resultados de eficácia e de segurança da oxigenoterapia hiperbárica (OHB) no tratamento de úlceras diabéticas dos membros inferiores

Estudo/ N	Intervenção/ Comparação	Desfechos/Resultados
Roeckl-Wiedmann, Bennett e Kranke (2005)/ 146 (75 no grupo intervenção; 71 no grupo controle) <sup>5</sup>	OHB + TMC versus TMC (DOCTOR, PANDYA e SUPE, 1992; FAGLIA <i>et al.</i> , 1996; KESSLER <i>et al.</i> , 2003)  OHB + TMC versus TMC + terapia placebo com ar (ABIDIA <i>et al.</i> , 2003).	<p>⇒<b>Cicatrização da úlcera diabética</b>  <i>Em 4 - 6 semanas</i> (2 ECCR, N = 46):  RR = 4,78 (IC 95%: 0,94 - 24,24)  <i>Após 6 meses</i> (1 ECCR, N = 18):  RR = 1,75 (IC 95%: 0,78 - 3,93)  <i>Em 1 ano</i> (1 ECCR, N = 18):  RR = 2,25 (IC 95%: 1,08 - 4,67)  NNT = 2 (IC 95%: 1 a 5)</p> <p><b>Os resultados foram sensíveis à alocação das perdas.</b>  ⇒<b>Redução do tamanho da ferida</b>  <i>No final do tratamento - 2 semanas</i> (1 ECCR, N = 28)  DMP = 20,10 (IC 95%: 4,26 - 35,94)  <i>Após 4 semanas</i> (1 ECCR, N = 28)  DMP = 6,80 (IV 95%: -9,80 - 23,40)</p> <p>⇒<b>Risco de amputação maior</b> (3 ECCR, N = 118)  RR = 0,31 (IC 95%: 0,13 - 0,71)  NNT = 4 (IC 95%: 3 - 11)</p> <p><b>Os resultados permaneceram significativos após a alocação das perdas no melhor e no pior cenário.</b>  ⇒<b>Risco de amputação menor</b> (2 ECCR; N = 48)  RR = 2,20 (IC 95%: 0,56 - 8,72)</p> <p>⇒<b>Eventos adversos</b> (2 ECCR)  Barotrauma: 2 casos (2/92 = 2%).</p>
Wang <i>et al.</i> (2003)/ 331 (amputação maior: 186 no grupo intervenção; 145 no grupo controle)	ECCR e ECNA: OHB + TMC versus TMC	Os autores relataram os resultados dos estudos individuais. Não foi tentada nenhuma forma de agregação dos resultados. Os resultados agregados abaixo foram obtidos por nós (?) utilizando o <i>software</i> RevMan 5.0.16 (THE NORDIC COCHRANE CENTRE, 2008). ⇒ <b>Cicatrização da úlcera diabética</b> (2 ECNA, N = 38) RR = 6,75 (IC 95%: 1,75 - 26,03) ⇒ <b>Risco de amputação maior</b> (2 ECCR, 4 ECNA, N = 331) RR = 0,31 (IC 95%: 0,19 - 0,50) NNT = 4 (IC 95%: 3 - 7)

5. Os autores relataram a inclusão de 175 indivíduos com úlceras diabéticas, sendo 92 no grupo intervenção e 83 no grupo controle. Contudo, os participantes do estudo de Lin, Chen e Niu (2001), 17 indivíduos do grupo intervenção e 12 indivíduos do grupo controle, foram excluídos da presente análise.

## Anexo 3. Continuação

Estudo/ N	Intervenção/ Comparação	Desfechos/Resultados
Wang <i>et al.</i> (2003)/ 421 (351 incluídos em séries de casos e 70 em ECCR - 36 no grupo intervenção; 34 no grupo controle)	ECCR e ECNA: OHB + TMC versus TMC	⇒ <b>Eventos adversos</b> (10 estudos) <i>Osteorradionecrose</i> (SC) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Visão embaçada transitória: 1 caso (1/26 = 4%)</li> </ul> <i>Osteomielite crônica refratária</i> (SC) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Distúrbios visuais transitórios: 2 casos (2/38 = 5%)</li> <li>▪ Barotrauma: 3 casos (3/38 = 8%)</li> </ul> <i>Úlceras diabéticas</i> (ECCR, ECNA e SC) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Barotrauma: 1 caso (1/265 = 0,4%)</li> <li>▪ Edema pulmonar: 3 casos (3/265 = 1%)</li> <li>▪ Óbito por edema pulmonar: 1 caso (1/265 = 0,4%)</li> </ul> <i>Gangrena gasosa</i> (ECNA e SC) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Convulsões: 23 casos (23/322 = 7%)</li> <li>▪ Óbito por convulsões incontroláveis: 1 caso (1/322 = 0,3%)</li> <li>▪ Óbito por toxicidade pelo O<sub>2</sub> não-especificada: 1 caso (1/322 = 0,3%)</li> </ul>

Nota: OHB = oxigenoterapia hiperbárica; TMC = tratamento multidisciplinar convencional; ECCR = ensaios clínicos controlados randomizados; ECNA = estudos comparativos não-aleatorizados; SC = séries de casos; N = número de indivíduos incluídos; RR = risco relativo; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; NNT = número necessário para tratar; DMP = diferença de médias ponderadas.

## Anexo 4. Efeitos adversos relatados com o uso da oxigenoterapia hiperbárica como tratamento adjuvante de condições diversas

	Estudo							
	Roeckl-Wiedmann, Bennett e Kranke (2005)	Wang <i>et al.</i> (2003)	UHMS ( <i>apud</i> BIGA <i>et al.</i> , 2007)	Bennett (2006)	Yildiz <i>et al.</i> ( <i>apud</i> BITTERMAN e BITTERMAN, 2006)	Welslau e Almeling ( <i>apud</i> BITTERMAN e BITTERMAN, 2006)	Evanger <i>et al.</i> ( <i>apud</i> BITTERMAN e BITTERMAN, 2006)	Fiedelius, Jansen e Thorn ( <i>apud</i> BITTERMAN e BITTERMAN, 2006)
<b>N</b>	92 <sup>++</sup>	322 <sup>+</sup> 265 <sup>++</sup>	1.446	45; 150 <sup>‡</sup> 84; 115 <sup>‡‡</sup> 127; 135; 103 <sup>¶</sup>	80.679	107.264	32	17
<b>N referido a</b>	Pacientes	Pacientes	Pacientes	Pacientes	Tratamentos	Tratamentos	Pacientes	Pacientes
<b>Tipo de câmara</b>	ND	ND	ND	ND	MULTI (C)	ND	MULTI (20 M, 12 C)	MULTI (M)
<b>Complicações</b>								
Barotraumatismo auditivo	2,2% (2/92) <sup>++</sup>	0,4% (1/265) <sup>++</sup>	2%	6,7% (3/45) <sup>‡</sup> 2,4% (2/84) <sup>‡‡</sup> 0,8% (1/127)	—	—	—	—
Complicações oculares								
Miopia transitória	—	—	—	—	—	—	-0,5 D (M)* -1,0 - -0,5 D (C)*	-0,5 D*
Complicações pulmonares	—	1,1% (3/265) <sup>++</sup>	—	13,0% (15/115) <sup>‡‡</sup>	—	—	—	—
Complicações neurológicas								
Toxicidade	—	—	—	4,7% (7/150) <sup>‡</sup> 2,4% (2/84) <sup>‡‡</sup> 0,0% (0/135) <sup>¶</sup>	—	—	—	—
Convulsões	—	7,1% (23/322) <sup>+</sup> 0,0% (0/265) <sup>++</sup>	0,01%	—	0,0025% (2/80.679)	0,0149% (16/107.264)	—	—
Claustrofobia	—	—	—	14,6% (15/103) <sup>¶</sup>	—	—	—	—

Nota: ND: não-disponível; C = capuz; M = máscara; MO = monopaciente; MULTI = multipaciente; D = dioptria

\*Frequência não-informada; +: gangrena gasosa (alto risco de efeitos adversos); ++: pé diabético; ‡: pacientes submetidos à OHB para sensibilização de tumor à radioterapia; ‡‡: traumatismo encefálico agudo; ¶: síndrome coronariana aguda.